

ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ
АКАДЕМІКА О. М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

ГАВЕНКО ГАННА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 618.17-008.8-053.6:616.89-088+616-037-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗЛАДИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З
ПОРУШЕННЯМ ПСИХОЕМОЦІЙНОЇ СФЕРИ (ПРОГНОЗ,
ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ)**

222 «Медицина»
22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Гавенко Г.О.

Наукові керівники: Диннік В.О., доктор медичних наук

Трохимович О.В., доктор медичних наук

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Гавенко Г.О. Розлади менструальної функції у дівчат- підлітків з порушенням психоемоційної сфери (прогноз, діагностика, лікування). – *Кваліфікаційна праця на правах рукопису.*

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України» – Київ, 2023.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної наукової задачі – розширенню уявлень про механізми формування розладів менструальної функції у підлітковому віці, особливостей клінічного перебігу та гормонального забезпечення в залежності від коморбідної психопатології.

За результатами генеалогічного аналізу, проведеного в сім'ях дівчат- підлітків з порушенням менструального циклу, встановлено наявність обтяженого сімейного анамнезу у дівчат з аномальними матковими кровотечами (АМК) та олігоменореєю (ОМ), що коморбідні з психічними розладами, до репродуктивних порушень, гінекологічних незапальних захворювань та психічних розладів. Визначено, що спадкова схильність до порушень репродуктивної функції реєструвалася в 55,6 % та 48,2 %, до гінекологічних незапальних хвороб – у 46,3 % та 66,7 %, до психічних розладів – в 44,4 % та 37,0 % відповідно. У сім'ях дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психічними розладами, виявлено певні екзогенні та ендогенні чинники (шкідливі звички і стрес у матерів до та під час вагітності, загроза переривання вагітності, штучне вигодування дівчинки, стрес вдома та травмування хворої, тривале використання гаджетів та інтернету) при порівнянні з сім'ями здорових дівчат.

Виявлено хромосомну нестабільність в лімфоцитах крові дівчат з порушеннями менструальної функції. Рівень хромосомних порушень у дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психічними розладами, перевищував в 3,6 та 4,9 разів рівень хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові здорових дівчат за

рахунок аберацій хроматидного типу. У дівчат з ОМ виявлено збільшення загальної частоти хромосомних пошкоджень та аберацій хромосомного типу в лімфоцитах крові хворих при порівнянні з їх частотою у дівчат з АМК, що свідчить про більшу враженість їх хромосомного апарату.

Проведене комплексне обстеження дівчат-підлітків з розладами менструальної функції виявило відмінності в клінічному перебігу, які залежали від типу порушень менструальної функції і коморбідної психопатології. Встановлено, що середні показники зросту були статистично значуще вище у хворих на ОМ, причому незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) та психопатології. Відхилення ІМТ не мали суттєвої різниці між дівчатами з ОМ та АМК і склали 43,9 % у хворих на ОМ і 46,2 % у підлітків з АМК.

Було встановлено, що відповідність статевого розвитку віковим параметрам у дівчат з АМК була значно гіршою ніж у підлітків з ОМ. Проте у пацієток з АМК ці зсуви вірогідно не збільшувались в залежності від коморбідної психопатології. У підлітків з ОМ порушення статевого розвитку суттєво збільшувалися при наявності розладів психічної сфери.

З'ясовано, що середній вік менархе у дівчат з АМК був значно меншим відносно більш старшого віку у пацієток з ОМ. Дебют першої менструації до 11 років вірогідно частіше відмічався серед хворих з АМК ніж з ОМ ($p < 0,003$). Визначено, що відсоток підлітків з раннім менархе значно збільшувався у хворих з АМК при психічних відхиленнях (при невротичних і депресивних розладах). При ОМ раннє менархе відмічалось лише при невротичних розладах. Все це підтверджує думку, що терміни статевого дозрівання, фізичні особливості тісно пов'язані з індивідуальними ризиками сприяння розвитку відхилень з боку психічного здоров'я.

Комплексне обстеження дівчат-підлітків виявило серйозні порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової систем, які залежали від типу розладів менструальної функції і наявності коморбідної психопатології.

Встановлено, що рівні периферичного тестостерону (Т), а також його попередника дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) та метаболіту естрадіолу (Е₂) були пов'язані зі станом психічного здоров'я.

Зниження концентрації естрадіолу достовірно збільшувалося у підлітків з АМК при наявності коморбідної психопатології. Найбільший відсоток знижених значень припадає на дівчат з депресивними розладами. Якщо у пацієток з АМК без супутньої патології питома вага підлітків з гіпоестрогенією складає 18,2 %, то при невротичних розладах вона зростає до 31,4 % і при депресивних розладах до 47,6 % ($p_{1,2} < 0,01$). Кількість дівчаток з високими значеннями Т також збільшувалася в 2,2 рази при наявності психопатології, високі рівні ДГЕА-С, навпаки, при депресивних розладах були відсутні. У дівчат з порушеннями менструальної функції частіше виявлявся знижений вміст кортизолу, а при поєднанні АМК з депресивними розладами це набуває статистичної значущості ($p < 0,01$).

Виявлено, що ОМ більш ніж у половини дівчат перебігала на тлі гіпоестрогенії, причому значне зниження нижче 10 перцентилі діагностувалося вірогідно частіше ніж при АМК ($p = 0,05$) і мало тенденцію до збільшення кількості таких пацієток при сполученні ОМ з депресивними розладами. Питома вага дівчат з високими показниками концентрації Т складала від 7,4% до 14,6 %. Рівень ДГЕА-С більш ніж в половині випадків був змінений в рівній мірі як у бік підвищення, так і зниження незалежно від наявності чи відсутності психопатології.

Встановлено доволі тісний зв'язок між концентраціями кортизола, тестостерона і ДГЕА-С у дівчаток з порушеннями менструальної функції. Проте наявність депресивних розладів вносить свої корективи в ці взаємозв'язки. При АМК вони втрачаються, а при ОМ набувають від'ємного зв'язку. Це, на наш погляд, може свідчити про доволі серйозні зміни в гормональному статусі при поєднанні порушень менструального циклу і депресії. Ці підлітки потребують спільного спостереження як дитячого гінеколога, так і психіатра і призначення скоригованого, індивідуального комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Кортизол (К) і ДГЕА - С що вивільнюються, є кінцевими продуктами жорстко скоординованої ендокринної відповіді на стрес. Разом вони опосередковують короткострокові та довгострокові реакції на стрес та забезпечують фізіологічні та поведінкові коригування, необхідні для підтримки гомеостазу. Співвідношення К/ДГЕА-С відображає взаємозв'язок між кортизолом і ДГЕА-С, який має вирішальне значення для балансу стресової системи. Відзначалися особливості значень цього коефіцієнту у дівчат з різними порушеннями менструальної функції. Підвищення К/ДГЕА-С у хворих на ОМ відмічалось значно рідше ніж при АМК ($p < 0,006$), а зниження дещо частіше ніж при АМК, що може свідчити про більшу скоординованість синтезу та вивільнення цих гормонів при ОМ. Порівняння цього коефіцієнту у дівчаток з порушеннями менструального циклу і наявністю або відсутністю коморбідної нервово-психічної патології виявило суттєве його збільшення у пацієток без коморбідної патології по відношенню до хворих з коморбідною психопатологією (при АМК $p < 0,02$; при ОМ $p < 0,05$). Це може свідчити, що самі порушення менструацій є для дівчаток достатньо значущою стресорною подією.

Виявлено, що вміст гонадотропних гормонів не мав суттєвих розбіжностей у хворих з розладами менструальної функції в залежності від коморбідної психопатології. Проте у дівчат з ОМ по відношенню до пацієток з АМК достовірно частіше реєструвалися підвищені значення ЛГ. Нормогонадотропінемія була більш характерна для дівчат з АМК і реєструвалася майже у 40 % хворих (проти 25 % при ОМ; $p < 0,02$). Гіпергонадотропінемія (одночасне підвищення обох гонадотропних гормонів), навпаки, частіше відмічалось у пацієток з ОМ (18,5% проти 8 % при АМК; $p < 0,01$). Найбільш значні зміни коефіцієнту ЛГ/ФСГ відзначалися у дівчат з ОМ. Співвідношення ЛГ/ФСГ вище 90 перцентилі реєструвалося у 39,1 % хворих з ОМ проти 19,5 % при АМК ($p < 0,0001$). Тобто дівчата з ОМ повинні розглядатися як група ризику по можливому формуванню в майбутньому СПКЯ.

Проведення регресійного аналізу дозволило оцінити вплив окремих гонадотропних і стероїдних гормонів на рівень ДГЕА-С в організмі дівчат з

порушеннями менструальної функції із урахуванням психопатології. При АМК у дівчат без супутньої коморбідної психопатології зберігається зворотній зв'язок ДГЕА-С і кортизолу, а також негативні взаємини кортизолу і тестостерону, які мають фізіологічне підґрунтя. При ОМ є слабкий зв'язок тільки з тестостероном. При невротичних розладах у дівчат з порушеннями менструального циклу за типом ОМ на вміст ДГЕА-С впливають тільки ЛГ і кортизол, а при АМК в цьому процесі приймають участь як гонадотропіни (ЛГ, ФСГ), ПРЛ так і стероїдні гормони (К, Т, Е₂).

Наявність депресії привносить свої особливості гормонального гомеостазу. Як у дівчат з ОМ, так і АМК рівень ДГЕА-С детермінують гонадотропіни, причому при ОМ це ЛГ, ФСГ, ПРЛ, а при АМК, в основному ПРЛ і ФСГ. Із стероїдних гормонів при ОМ ДГЕА-С асоціюється з К і Е₂, а при АМК з Т, К і Е₂. Тобто у дівчат з АМК в процес відповіді організму на поєднання психічних відхилень з розладами менструальної функції приєднуються обидві вісі регуляції (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН) і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна(ГГГ)). При ОМ аналогічні зміни відбуваються тільки при поєднанні з депресією. Можна припустити, що у дівчат з АМК відбуваються більш глибокі зміни в гормональному статусі, що призводить до активації обох вісей регуляції.

Доведено участь гормонів кори наднирників у формуванні розладів менструальної функції, з'ясовано особливості взаємовідносин кортизолу і ДГЕА-С при різних за типом порушеннях менструацій і виявлено особливості їх взаємодії в залежності від психопатології, це надає змістовну інформацію про індивідуальні відмінності щодо реалізації реакцій на стрес.

Таким чином встановлено, що розлади менструальної функції за різними типами обумовлені специфічними патогенетичними механізмами, серед яких найважливішими поряд з порушеннями гонадотропної, пролактинсинтезуючої функціями гіпофізу, стероїдогенезу є взаємозв'язки між кортизолом і дегідроепіандростероном-сульфатом, відповідальними за реакцію на стрес.

Встановлено, що у пацієток з розладами менструальної функції відбуваються значні зміни у механізмах переносимості стресу. Порушується

взаємодія стресового гормону кортизолу і не менш важливого гормону з контрфектом по відношенню до глюкокортикоїдів – інсуліну.

У дівчат з порушеннями менструального циклу виявлено три типи реакції з боку надниркових залоз, які виражалися у підвищенні вмісту К вище 75 і 90 перц., зниженні (нижче 10 перц.) та коливаннях його в межах фізіологічних значень. При рівні кортизолу більше 90 перцентилі середній рівень глюкози, імунореактивного інсуліну (ІРІ) і індексу НОМА в дівчат-підлітків з ОМ не відрізнявся від нормативних значень, а у хворих на АМК ці показники були значно вищі ніж у підлітків з ОМ. Відношення К/ІРІ в дівчат з ОМ в 1,8 рази перебільшувало аналогічний показник підлітків з АМК ($p < 0,04$) і було трохи більшим ніж в групі порівняння, що свідчить про задовільну реакцію переносимості стресу. При АМК цей коефіцієнт знижувався, що може вказувати на виснаження адаптаційних можливостей організму. Така ж ситуація простежувалася і при підвищенні кортизолу вище 75 перцентилі. При рівні кортизолу в межах фізіологічних значень вміст глюкози і ІРІ теж не виходив за межі нормативних коливань. Коефіцієнт напруги (К/Ін) не мав суттєвої різниці в залежності від типу порушень і був значно зниженим. Відсутність змін вмісту К та ІРІ в сироватці крові у відповідь на появу розладів менструальної функції може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій організму дівчат-підлітків з розладами менструацій.

Доведено, що основні маркери, які характеризують стан напруги мали особливості своїх значень в залежності від коморбідної психопатології. Рівень К суттєво знижувався при наявності психічних відхилень, зменшувалося значення коефіцієнта напруги. Найбільші зміни реєструвалися у хворих з коморбідною депресією, що може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій у цієї когорти хворих.

При ОМ, аналогічно АМК, вміст К значно знижувався при коморбідній психопатології. Співвідношення К/ІРІ було нижчим ніж в групі порівняння, але суттєво вищим ніж у дівчат з АМК. Зниження вмісту кортизолу при зменшенні рівня інсуліну (по відношенню до хворих з АМК) може свідчити про те, що

організм переходить на більш економний рівень регуляції, що є доцільним механізмом, який розширює межі адаптаційних можливостей за рахунок урівноваження процесів в організмі дівчинки. Тобто отримані дані демонструють варіабельність реакцій адаптації у дівчат-підлітків з різними порушеннями менструальної функції та їх особливості у хворих з коморбідною психопатологією.

Обґрунтована стратегія диференційованого підходу до профілактичних та лікувальних заходів для дівчат з розладами менструальної функції з урахуванням психопатології, наявності стресових реакцій і рівня адаптаційно-компенсаторних можливостей.

Дівчата з розладами менструальної функції за типом олігоменореї та аномальних маткових кровотеч в періоді пубертату вимагають динамічного спостереження і потребують проведення не тільки медичного, але й психологічного супроводу.

Наукова новизна одержаних результатів

Проведені дослідження дали змогу поглибити існуючі уявлення щодо патогенезу розладів менструальної функції.

На підставі комплексного обстеження дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції розширено наявні уявлення про особливості патогенетичних механізмів формування аномальних маткових кровотеч і олігоменореї. Вперше надано порівняльну характеристику гормонального забезпечення перебігу аномальних маткових кровотеч і олігоменореї з урахуванням коморбідної психопатології.

Вперше встановлено роль та значення найбільш поширених стероїдних гормонів кори надниркових залоз (кортизолу, ДГЕА-С), які беруть участь у емоційній регуляції, в розвитку порушень менструального циклу. Визначено істотні відмінності гормональних змін, які залежали від типу порушень і коморбідної психопатології.

З'ясовано, що зв'язки між гормонами гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісями можуть бути

неоднаковими, вони демонструють індивідуальну варіабельність гормональних реакцій на один і той же стресор, в даному випадку порушення менструальної функції.

На підставі даних регресійного і факторного аналізів створено моделі асоціативних зв'язків гонадотропних, стероїдних гормонів, в тому числі таких, які відповідають за реалізацію стресових станів у дівчаток-підлітків з розладами менструальної функції (аномальними матковими кровотечами і олігоменореєю) і доведено їх залежність від типу менструальних порушень та наявності коморбідної патології з боку психічної сфери.

Встановлено, що у пацієнок з розладами менструальної функції відбуваються значні зміни у механізмах переносимості стресу. Вперше визначено характер взаємозв'язків між маркерами стресу (кортизолом і інсуліном) при різних розладах менструальної функції. Зміна рівня основних адаптогенних гормонів та їх взаємодії обумовлюють неоднорідність стану адаптації при різних порушеннях менструального циклу та їх особливості у хворих з коморбідною психопатологією.

Набуло подальшого розвитку вивчення впливу генетичних та середовищних факторів на формування різних розладів менструальної функції. Розширено сучасні уявлення щодо генетичної обтяженості до хронічної неінфекційної патології. Вперше визначено особливості частоти екзогенних, ендогенних та спадкових чинників у сім'ях дівчат з порушеннями менструального циклу і проявами коморбідної патології психічного регістру.

Вперше виявлено підвищення хромосомної нестабільності в лімфоцитах крові дівчат з порушеннями менструальної функції, що свідчить про більшу враженість їх хромосомного апарату.

Практичне значення отриманих результатів.

1. У дівчат-підлітків діагностика розладів менструальної функції повинна бути комплексною і включати оцінку клініко-анамнестичних, антропометричних даних, рівня статевого дозрівання, гормональних показників, огляду мультидисциплінарної команди фахівців.

При виявленні відхилень з боку психічного здоров'я необхідно комплексне динамічне спостереження з обов'язковими консультаціями психіатра і психолога для своєчасного і адекватного призначення додаткової терапії.

2. Для виявлення дівчат-підлітків з розладами менструальної функції на тлі стресової ситуації необхідно додаткове обстеження з включенням гормонів адреналової системи – кортизола і ДГЕА-С. Значення їх співвідношення може слугувати додатковим критерієм для призначення психологічного супроводу.

3. З метою встановлення рівня адаптаційних можливостей дівчат-підлітків з розладами менструальної функції потребує визначення співвідношення кортизол/інсулін для своєчасного визначення дезадаптаційних розладів і призначення препаратів, які активують адаптаційні можливості організму. Це дасть змогу підвищити ефективність лікувальних і профілактичних заходів, знизити ризики ускладненого перебігу і рецидивування захворювання.

4. Дівчатам з порушеннями менструальної функції (ОМ, АМК) необхідно проводити медико-генетичне консультування, яке передбачає збір родоводу (виявлення негативних екзогенних та ендогенних чинників і спадкову схильність до хронічних неінфекційних захворювань) і проведення цитогенетичного дослідження (визначення каріотипу хворої та можливі структурні перебудови в хромосомному апараті).

Ключові слова: дівчата-підлітки, порушення менструального циклу, гормонально - метаболічний статус, гормони кори наднирників, коморбідна психопатологія, стрес, адаптація, чинники середовища і спадковості, інсулінорезистентність, лікування.

ANNOTATION

Havenko H.O. Disorders of menstrual function in teenage girls with psycho-emotional disorders (prognosis, diagnosis, treatment). -Qualification work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. – SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine, 2023.

The dissertation is dedicated to addressing the current scientific problem of expanding the understanding of the mechanisms of menstrual function disorders in adolescence, the clinical course's features, and hormonal support depending on comorbid psychopathology.

According to the results of genealogical analysis, the presence of a burdened family history was established in girls with AUB and OM comorbid with mental disorders, leading to reproductive disorders, non-inflammatory gynecological conditions, and mental disorders. Hereditary predisposition to reproductive disorders was observed in 55.6% and 48.2%, to gynecological non-inflammatory diseases – in 46.3% and 66.7%, to mental disorders – in 44.4% and 37.0% of cases, respectively. In families of girls with AUB and OM comorbid with mental disorders, certain exogenous and endogenous factors (harmful habits and maternal stress before and during pregnancy, threat of abortion, artificial feeding of the girls, stress at home, patient trauma, long-term use of gadgets and the Internet) were identified when compared with families of healthy girls.

Chromosomal instability was detected in the lymphocytes of girls' with menstrual function disorders blood. The level of chromosomal abnormalities in girls with AUB and OM, comorbid with mental disorders, exceeded the level of chromosomal damage in the blood lymphocytes of healthy girls by 3.6 and 4.9 times, mainly due to chromatid-type aberrations. Girls who have OM, an increase in the overall frequency of chromosomal damage and chromosomal type aberrations in the

blood lymphocytes of patients was observed compared to their frequency in girls with AUB, indicating a more pronounced chromosomal apparatus.

Comprehensive examination of adolescent girls with menstrual function disorders revealed differences in clinical course depending on the type of menstrual function disorder and comorbid psychopathology. It was established that the average growth indicators were statistically significantly higher in patients with OM, regardless of BMI and psychopathology. There was no significant difference in BMI deviations between girls with OM and AUB, with deviations present in 43.9% of those with OM and 46.2% of adolescents with AUB.

The correspondence of sexual development to age parameters of girls with AUB was significantly worse than of adolescents with OM. However, in patients with AUB, these deviations likely did not increase depending on comorbid psychopathology. In adolescents with OM, disturbances in sexual development significantly increased when there were comorbid mental health disorders.

The average age of menarche was considerably lower in girls with AUB compared to patients with OM. The onset of the first menstruation before the age of 11 was more likely to be observed among those with AUB than with OM ($p < 0.003$). The percentage of adolescents with early menarche significantly increased in those with AUB in the presence of mental health deviations (neurotic and depressive disorders). In the case of OM, early menarche was only noted in the presence of neurotic disorders. All of this supports the notion that the timing of puberty and physical characteristics are closely linked to individual risks for the development of mental health disorders.

Serious disruptions in the functioning of the hypothalamo-pituitary-gonadal and hypothalamo-pituitary-adrenal systems were identified, which depended on the type of menstrual function disorders and the presence of comorbid psychopathology.

It was established that the levels of peripheral testosterone (T), as well as its precursor DHEA-S and metabolite (E_2), were connected with the state of mental health.

A decrease in E_2 content significantly increased in adolescents with AUB in the presence of comorbid psychopathology. The highest percentage of reduced values was observed in girls with depressive disorders. If, in patients with AUB without comorbid

pathology, the proportion of adolescents with hypoestrogenia is 18.2%, it increases to 31.4% with neurotic disorders and 47.6% in depressive disorders ($p_{1,2}<0.01$). The number of girls with high levels of T also increased by 2.2 times in the presence of psychopathology, whereas high levels of DHEA-S were absent in the case of depressive disorders. The cortisol content was more often decreased than increased, and when AUB was combined with depressive disorders, this became statistically significant ($p<0.01$).

More than half of the girls with OM experienced it against the background of hypoestrogenia, with a significant decrease below the 10th percentile being diagnosed more frequently than in cases of AUB ($p=0.05$) and tended to increase the number of such patients when OM was combined with depressive disorders. The proportion of girls with high T levels ranged from 7.4 to 14.6%. The level of DHEA-S was altered to varying degrees in more than half of the cases, both in terms of elevation and reduction, regardless of the presence or absence of psychopathology.

A fairly close relationship between cortisol, testosterone and DHEA-S was identified in girls with menstrual function disorders. However, the presence of depressive disorders modifies these relationships. In the case of AUB, they disappear, and in the case of OM, they acquire a negative correlation. This, in our opinion, suggests significant hormonal changes when menstrual cycle disturbances are combined with depression. These adolescents require joint monitoring by both a pediatric gynecologist and a psychiatrist, along with a tailored, individualized complex of therapeutic and preventive measures.

Cortisol and DHEA - S are released as end products of a tightly coordinated endocrine responses to stress. Together, they mediate short-term and long-term stress responses and provide the physiological and behavioral adjustments necessary to maintain homeostasis. The ratio of C/DHEA-S reflects the relationship between cortisol and DHEA-S, which is crucial for the balance of the stress system. Differences in this ratio were observed in girls with different menstrual function disorders. Elevations in the C/DHEA-S ratio were significantly less common in patients with OM than in those with AUB ($p<0.006$), while reductions were somewhat more frequent

than in AUB, which may indicate greater coordination in the synthesis and release of these hormones in OM. Comparing this ratio in girls with menstrual cycle disturbances and the presence or absence of comorbid mental health pathology revealed a significant increase in patients without comorbid pathology compared to those with comorbid psychopathology ($p < 0.02$ for AUB; $p < 0.05$ for OM). This suggests that the menstrual disturbances themselves can be a significant stressor for these girls.

The levels of gonadotropin hormones did not show significant differences in patients with menstrual function disorders depending on comorbid psychopathology. However, in girls with OM, elevated levels of LH were significantly more frequent compared to those with AUB. Normogonadotropinemia was more characteristic of girls with AUB and was found in nearly 40% of patients (as opposed to 25% with OM; $p < 0.02$). Hypergonadotropinemia (simultaneous increase of both gonadotropin hormones), on the other hand, was more common in patients with OM (18.5 % vs. 8% in AUB; $p < 0.01$). The most significant changes in the LH/FSH ratio were observed in girls with OM. The LH/FSH ratios above the 90th percentile were found in 39.1% of patients with OM compared to 19.5% with AUB ($p < 0.0001$). Therefore, girls with OM should be considered a risk group for the potential development of PCOS in the future.

Regression analysis allowed the assessment of the influence of individual gonadotropin and steroid hormones on the level of DHEA-S in the bodies of girls with menstrual function disorders, taking psychopathology into account. In AUB, in girls without comorbid psychopathology, a reverse relationship between DHEA-S and cortisol is maintained, as well as negative relationships between cortisol and testosterone, which have a physiological basis. In the case of OM, there is a weak correlation only with testosterone. In girls with menstrual cycle disturbances of the OM type and neurotic disorders, only LH and cortisol affect DHEA-S levels, whereas in AUB, both gonadotropins (LH, FSH, PRL) and steroid hormones (C, T, E₂) play a role in this process.

The presence of depression introduces its own peculiarities. In both girls with OM and AUB, gonadotropins determine the level of DHEA-S, with LH, FSH, and PRL being associated with OM, and primarily PRL and FSH associated with AUB. Among

the steroid hormones, DHEA-S is associated with C and E₂ in the case of OM, and with T, C, and E₂ in the case of AUB. Therefore, in girls with AUB, both axes of regulation (the hypothalamo-pituitary-adrenal and hypothalamo-pituitary-gonadal) are involved in the body's response to the combination of mental deviations and menstrual function disorders. In the case of OM, similar changes occur only when combined with depression. It can be assumed that girls with AUB experience more profound changes in their hormonal status, leading to the activation of both regulatory axes.

The involvement of adrenal cortex hormones in the formation of menstrual function disorders has been demonstrated, and the specific interactions between cortisol and DHEA-S have been clarified for different types of menstrual disturbances. These findings provide meaningful information about individual differences in stress response realization.

Thus, it has been established that menstrual function disorders of different types are caused by specific pathogenetic mechanisms. Alongside disruptions in gonadotropin and prolactin-synthesizing functions of the pituitary gland and steroidogenesis, the interactions between cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate, responsible for the stress response, are among the most important factors.

It has been established that patients with menstrual function disorders experience significant changes in stress tolerance mechanisms. The interaction between the stress hormone cortisol and no less important in terms of glucocorticoid counteraction insulin, is disrupted.

In girls with menstrual cycle disorders, three types of responses from the adrenal glands were found, characterized by increased C levels above 75th and 90th percentiles, reduced K levels (below the 10th percentile), and fluctuations within physiological ranges. When cortisol levels exceeded the 90th percentile, the average levels of glucose, IRI and the HOMA index in adolescent girls with OM did not differ from the normal values, and in patients with AUB these indicators were significantly higher than in adolescents with OM. The C/IRI ratio in girls with OM was 1.8 times higher than that of adolescents with AUB ($p < 0.04$) and was slightly higher than in the comparison group, which indicates a satisfactory stress tolerance response. With AUB,

this coefficient decreased, which may indicate exhaustion of the body's adaptive capabilities. The same situation was traced when cortisol increased above the 75th percentile. When the cortisol level was within physiological values, the content of glucose and IRI also did not go beyond the limits of normative fluctuations. The voltage ratio (C/In) had no significant difference depending on the type of violations and was significantly reduced. The absence of changes in the content of C and IRI in the blood serum in response to the onset of menstrual disorders may indicate a certain instability in the development of the body's protective reactions in adolescent girls with menstrual disorders.

It was proved that the main markers characterizing the state of tension had peculiarities of their values depending on the comorbid psychopathology. The level of C significantly decreased in the presence of mental disorders, the value of the stress coefficient decreased. The largest changes were registered in patients with comorbid depression, which may indicate a certain instability in the development of protective reactions in this cohort of patients.

In OM, similarly to AUB, the content of K significantly decreased with comorbid psychopathology. The C/IRI ratio was lower than in the comparison group, but significantly higher than in girls with AUB. A decrease in the cortisol content with a decrease in the level of insulin (in relation to patients with AUB) may indicate that the body is moving to a more economical level of regulation, which is an appropriate mechanism that expands the limits of adaptation possibilities due to the balancing of processes in the girl's body. That is, the obtained data demonstrate the variability of adaptation reactions in adolescent girls with various menstrual function disorders and their features in patients with comorbid psychopathology.

A well-founded strategy for a differentiated approach to preventive and therapeutic measures for girls with menstrual function disorders, taking into account psychopathology, stress reactions and adaptive-compensatory abilities has been developed.

Girls with menstrual function disorders such as oligomenorrhea and abnormal uterine bleeding during puberty require dynamic monitoring and the implementation of not only medical but also psychological support.

Scientific novelty of the obtained results:

The conducted research has deepened our current understanding of the pathogenesis of menstrual function disorders.

Based on the comprehensive examination of adolescent girls with menstrual function disorders, the understanding of the pathogenetic mechanisms of abnormal uterine bleeding and oligomenorrhea has been expanded. For the first time, a comparative analysis of the hormonal aspects of abnormal uterine bleeding and oligomenorrhea has been provided, taking into account comorbid psychopathology.

For the first time the study has identified the role and significance of the most prevalent adrenal cortex steroid hormones (cortisol, DHEA-S) in emotional regulation in menstrual cycle disorders. The research has highlighted significant differences in hormonal shifts related to the type of disorders and comorbid psychopathology.

It has been established that the relationships between HPG and HPA axes can be variable, demonstrating individual variability in hormonal responses to the same stressor, in this case, menstrual function disorders.

Based on the data from regression and factor analysis, models have been developed to represent the associative relationships between gonadotropin, steroid hormones, and others, responsible for the manifestation of stress states in adolescent girls with menstrual function disorders (abnormal uterine bleeding and oligomenorrhea). These models have also proven the dependency on the type of menstrual disorders and the presence of comorbid psychiatric pathology.

It has been established that patients with menstrual function disorders undergo significant changes in stress tolerance mechanisms. For the first time, the nature of the relationships between stress markers (cortisol and insulin) has been determined in different menstrual function disorders. Changes in the levels of fundamental adaptogenic hormones and their interactions determine the heterogeneity of adaptation

in various menstrual cycle disorders and their specific characteristics in patients with comorbid psychopathology.

The study of the influence of genetic and environmental factors on the formation of various disorders of menstrual function has gained further development. Contemporary understanding of genetic susceptibility to chronic non-infectious pathologies has been expanded. For the first time, the specific frequencies of exogenous, endogenous, and hereditary factors in families of girls with menstrual cycle disorders and manifestations of comorbid psychiatric pathology have been identified.

Elevated chromosomal instability in blood lymphocytes of girls with menstrual function disorders has been detected for the first time, indicating greater vulnerability of their chromosomal apparatus.

Practical implications of the obtained results:

1. For adolescent girls, the diagnosis of menstrual function disorders should be comprehensive, including an assessment of clinical and anamnestic, data, anthropometric measurements, the level of puberty, hormonal indicators, and examination by a multidisciplinary team of specialists.

When deviations related to mental health are detected, comprehensive and dynamic monitoring is necessary, with mandatory consultations with a psychiatrist and psychologist to provide timely and adequate additional therapy.

2. To identify teenage girls with menstrual function disorders in stressful situations, additional testing is required, including the hormones of the adrenal system - cortisol and DHEA-S. The values of their ratio can serve as an additional criterion for psychological support.

3. To determine the level of adaptive capabilities of adolescent girls with menstrual function disorders, the cortisol/insulin ratio needs to be determined for the timely identification of maladaptive disorders and the prescription of medications that enhance the body's adaptive capabilities. This will increase the effectiveness of treatment and preventive measures, reducing the risks of a complicated course and recurrence of the disease.

4. Adolescent girls with menstrual function disorders (OM, AUB) should undergo medical-genetic counseling, which involves collecting family history (identifying negative exogenous and endogenous factors and hereditary predisposition to chronic non-infectious diseases) and conducting cytogenetic studies (determining the patient's karyotype and possible structural rearrangements in the chromosomal apparatus).

Key words: adolescent girls, menstrual cycle disorders, hormonal and metabolic status, adrenal cortex hormones, comorbid psychopathology, stress, adaptation, environmental and heredity factors, insulinresistance, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дынник В.А., Дынник А.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. Физическое развитие как залог успешного формирования репродуктивного потенциала. Georgian Medical News. 2020; 11 (308): 32-36. SCOPUS

2. Багацкая Н.В., Дынник В.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков: наследственные и средовые факторы риска. Georgian Medical News. 2021; 10 (319): 36-41. SCOPUS

3. Dynnik V.O., Bagatska N.V., Dynnik O.O., Verchoshanova O.G., Havenko H.O. Comorbid pathology issues in pediatric gynecology. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 8(128): 32-36. SCOPUS

4. Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г. Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією. Здоров'я дитини. 2023; 5 (18): 16-22 SCOPUS

5. Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О. Оцінка адаптаційно-компенсаторних можливостей дівчат з розладами менструальної функції. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4(132): 56-61. SCOPUS

6. Диннік В.О., Гавенко Г.О. Клінічні особливості порушень менструальної функції асоційованих з психопатологією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія .2023. 3 (95): 55-60. SCOPUS

7. Bagatska N.V., Havenko H.A., Evaluation of chromosomal instability in girls with menstrual disorders which are comorbid with nervous system disorders. The 9th International scientific and practical conference “Scientific research in the modern world” (June 28-30, 2023). Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2023. 416 p.; 20-24.

8. Дынник В.А. Верхошанова О.Г. Гавенко А.А. Новохатская С.В. Нарушения полового созревания как ранний сигнал тревоги для девочки и врача. The 4th International Scientific and Practical Conference «Experimental and

Theoretical Research in Modern Science» (November 4-5, 2021). Kishinev, Moldova: Giperion Editura, 2021. 318 p.; 181-188.

9. Матковська Т. М., Гавенко Г.О., Соціо-психологічні особливості підлітків з депресивними розладами. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник: 2020; 1: 20-24

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Багацька Н.В., Левенець С.О., Нефідова В.Є., Гавенко Г.О., Дружиніна А.Є. Аналіз родоводів у сім'ях дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): науково-практ. конф. з міжн. участю. Х., 27-28 лютого 2020 р. 2020: 28-29.

11. Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Гавенко Г.О. Аналіз родоводів у сім'ях дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції, що супроводжуються психоневрологічними розладами. Фізіологія, валеологія, медицина: Сучасний стан та перспективи розвитку»: науково-практ. конф. з міжн. участю. Х., 6 квітня 2021 р. 2021: 29-30.

12. Гавенко Г. О. Особливості супутньої патології у дівчат-підлітків, що мають порушення менструальної функції. Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні”: науково-практична конференція з міжнародною участю, 22-23 квітня 2021 р. Х., 2021: 27.

13. Гавенко Г.О. Соматична патологія у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції . VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю : Проблеми сьогодення в педіатрії. 18 лютого 2021 року – Харків, 2021. – 52: 4-5.

14. Mykhailova I., Matkovska T., Mitelov D., Havenko H., Mykhailova S. Anxiety-depressive disorder in teenagers in the conditions of war and military operations in Ukraine. The III International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their

implementation» Pisa, Italian Republic: European Scientific Platform. September 30, 2022: 95.

15. Гавенко Г.О., Багацька Н.В., Диннік В.О. Обтяжений сімейний анамнез як фактор ризику формування аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник: 2021; 2: 72-73

16. Mykhailova I., Mitelov D., Matkovska T., Havenko H., Mykhailova S. Diagnostic technology of emotional and behavioral disorders in children in the context of war and combat operations in Ukraine The III International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation» Pisa, Italian Republic: European Scientific Platform. September 30, 2022: 96.

17. Гавенко Г.О. Мультидисциплінарний підхід до спостереження дівчат з порушеннями менструального циклу. Матеріали I міжнародної наукової конференції «Цифрове наукове суспільство: соціально-економічні, правові та міжнародні аспекти» 15.09.2023; м. Львів, Україна. 155-156

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

18. АС № 98511 Україна. № 99898 Вплив фізичного розвитку на формування репродуктивної функції організму дівчат. / Диннік В.О., Гавенко Г.О. Рішення про реєстрацію № 99898; заявлено 02.07.2020; зареєстровано 09.07.2020, опубліковано 30.09.2020 Бюл.№ 60

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	27
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	35
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	42
РОЗДІЛ 1. ОЦІНКА СЕРЕДОВИЩНИХ ТА СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ У СІМ'ЯХ ДІВЧАТ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ЩО КОМОРБІДНІ З ПСИХОПАТОЛОГІЄЮ, ТА ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ-ОДНОЛІТКІВ.....	48
1.1 Характеристика факторів середовища у сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психопатологією, та сім'ях здорових дівчат-однолітків.....	48
1.2 Аналіз частоти неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психопатологією, та сім'ях здорових дівчат-однолітків.....	52
1.3 Дослідження чинників середовища в родах дівчат з олігоменореєю, що коморбідна з психопатологією та сім'ях здорових дівчат-однолітків.....	56
1.4 Зіставлення частоти неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з олігоменореєю, що коморбідна з психопатологією, з сім'ями здорових дівчат-однолітків.....	58
1.5 Порівняння частоти середовищних та спадкових факторів у дівчат аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією.....	61
2. ЦИТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ЩО КОМОРБІДНІ З ПСИХОПАТОЛОГІЄЮ ТА ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ-ОДНОЛІТКІВ.....	66

2.1 Цитогенетичні особливості в лімфоцитах крові дівчат з порушеннями менструальної функції, що коморбідні з психопатологією, та здорових дівчат-однолітків.....	66
2.2. Зіставлення частоти цитогенетичних порушень в лімфоцитах крові дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією	69
Резюме до розділу 1.....	70
РОЗДІЛ 2 . КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ.....	73
2.1 Частота та характер розладів психічної сфери у пацієнок з аномальними матковими кровотечами і олігоменореєю.....	73
2.2 Клінічна характеристика перебігу порушень менструальної функції у хворих із різною психопатологією.....	78
Резюме до розділу 2.....	91
РОЗДІЛ 3. ГОРМОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ З УРАХУВАННЯМ ПСИХОПАТОЛОГІЇ.....	95
3.1. Вміст у крові стероїдних гормонів.....	95
3.2. Особливості гонадотропної і пролактинсинтезуючої функції у пацієнок з розладами менструальної функції.....	107
Резюме до розділу 3.....	118
РОЗДІЛ 4. СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОВІДНОСИН ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ І НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМ ДІВЧАТ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ЗА УМОВ РІЗНОЇ ПСИХОПАТОЛОГІЇ.....	122
4.1 Особливості взаємовідносин гонадотропної функції гіпофіза, пролактину, стероїдних гормонів у хворих з АМК і різною психопатологією.....	122
4.2 Особливості взаємовідносин гонадотропної функції гіпофіза, пролактину, стероїдних гормонів у хворих з ОМ і різною психопатологією.....	126
Резюме до розділу 4.....	129

РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕР АДАПТАЦІЙНО-КОМПЕНСАТОРНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ ДІВЧАТ З РОЗЛАДАМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ.....	132
Резюме до розділу 5.....	140
РОЗДІЛ 6. ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ АСОЦІЙОВАНИХ З ПСИХОПАТОЛОГІЄЮ.....	143
ВИСНОВКИ.....	152
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	156
ДОДАТКИ.....	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АМК – аномальні маткові кровотечі
- ВСО – вторинні статеві ознаки
- ГА – гіперандрогенія
- ГГА – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система
- ГГГ – гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь
- ГГН – гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь
- ГГЯ – гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова вісь
- ГнРГ – гонадотропін-релізінг гормон
- ДГЕА-С – дегідроепіандростерона сульфат
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- Е₂ – естрадіол
- ІГ – індекс гіперандрогенізації
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІРІ – імунореактивний інсулін
- К – кортизол
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- ЛПК – лімфоцити периферичної крові
- ОМ – олігоменорея
- ОТ – особистісна тривожність
- ПРЛ – пролактин
- СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
- СТ – ситуативна тривожність
- Т – тестостерон
- ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
- ФН – факторне навантаження
- ХА – хромосомні аберації
- ЧМТ – черепно-мозкові травми

ВСТУП

Актуальність теми

Особливий інтерес до стану здоров'я дівчаток-підлітків цілком зрозумілий. Вони є найближчим репродуктивним потенціалом країни. А їхня кількість неухильно зменшується [1]. Враховуючи воєнні події в Україні питання збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків, які є найближчим репродуктивним потенціалом країни, ще більше загострюються.

Менструація є одним із важливих змін, що відбуваються у підлітковому віці, як показник майбутнього жіночого репродуктивного здоров'я та ендокринної функції і є фізично, фізіологічно та психологічно дуже чутливою подією у житті кожної дівчинки. Ще у 2011 році FIGO опублікувала стандарти та встановила параметри нормальної та аномальної маткової кровотечі, які було доповнено у 2018 році [2]. Характеристики менструального циклу описуються з точки зору частоти, регулярності, тривалості та кількості менструальних виділень. Стани, при яких порушується циклічність, тривалість менструацій та об'єм крові, що втрачається, вважаються порушеннями менструальної функції і до найбільш важких за своєю течією відносяться аномальні маткові кровотечі, а до найбільш поширених олігоменорея.

Менструальний цикл та психічне здоров'я взаємопов'язані, і відхилення в одному можуть впливати на інше [3,4]. З іншого боку, психічні розлади змінюють гіпоталамо-гіпофізарну вісь (ГГН), що призводить до порушень менструального циклу [5,6]. Взаємозв'язок між депресивними симптомами та порушеннями менструального циклу у підлітковому віці досить широко обговорюється в літературі. Але в основному вона стосується альгодисменореї та СПКЯ [7,8]. Робит стосовно особливостей фізичного, статевого розвитку, термінів першої менструації у дівчат з розладами менструальної функції за типом ОМ та АМК і порушеннями психічного здоров'я ми не зустрічали.

Регулярні менструальні цикли відображають нормальне функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем. Відхилення в їх роботі, порушення координованості дій призводять до розладів

менструальної функції. В свою чергу розлади менструальної функції сприяють розвитку порушень психічного здоров'я [9,10,11].

Зростання досліджень зв'язків між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою системою і психопатологією значною мірою зосереджено на реакції кортизолу на стрес. Однак недавні дослідження показують, що дегідроепіандростерон (ДГЕА) та його сульфат (ДГЕА-С) також відіграють важливу роль у системі стресу. Відносний рівень кортизолу по відношенню до ДГЕА(С) вивчається як індикатор функціонування системи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Психологічний стрес, до якого відноситься і порушення менструальної функції, через вплив різних стресових подразників змінює гомеостаз організму. Активується симпато-адреналова система та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова, яка починає виробляти і вивільняти специфічні гормони.

Документально підтверджено зростання розповсюдженості та тяжкості тривожних та стресових розладів у жінок та дівчаток по відношенню до чоловіків та хлопців [12,13,14].

В літературі доволі широко обговорюється питання впливу жіночих статевих гормонів на посилення факторів вразливості, пов'язаних з розвитком тривожних та депресивних станів [15,16]. Останнім часом все більше публікацій з'являється відносно гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, їх участі у механізмів розвитку і перебігу різних стресових ситуацій в підлітковому віці [17,18,19]. Робіт стосовно комплексного впливу гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової систем на формування порушень менструальної функції та пов'язаних з ними коморбідної психопатології в доступній літературі ми не знайшли.

Зв'язок між менструальним циклом і психічним здоров'ям надзвичайно складний і передбачає взаємодію між біологією, психологією та соціально - політичними та структурними впливами на здоров'я та добробут. Цей зв'язок і механізми, що лежать в основі, ускладнюють процес становлення менструального циклу не тільки в періоді пубертату, а і протягом життя жінки. На жаль цей зв'язок менструального та психічного здоров'я вкрай недооцінений

і недостатньо досліджений, залишаючи мільйонам людей обмежену підтримку та можливості лікування. Для повного розуміння складного перетину менструального та психічного здоров'я, розробки медичних технологій, щоб зменшити будь-який несприятливий зв'язок, потрібна інтеграція багатьох точок зору та методів.

Таким чином, проведений аналіз сучасного стану проблеми порушення менструального циклу у дівчат-підлітків з коморбідною психопатологією доводить актуальність обраного напрямку нашого дослідження для сучасної дитячої та підліткової гінекології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Державної Установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» за темою науково-дослідної роботи «Вивчити механізми формування коморбідної патології у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції (первинною олігоменореєю і аномальними матковими кровотечами)» (№ ДР 0121U114425) на базі відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

Здобувачем здійснено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою, проведено інформаційно-патентний пошук, проведено обстеження й формування груп дітей з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю з коморбідною психопатологією, виконано систематизацію та аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження.

Збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків із олігоменореєю та аномальними матковими кровотечами шляхом розробки диференційованих підходів до терапії залежно від психоемоційного стану на основі вивчення взаємозв'язків гормонального гомеостазу та психоемоційної дезадаптації.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні **завдання:**

1. Дати характеристику фізичного і статевого розвитку дівчат-підлітків з розладами менструальної сфери (олігоменореєю та аномальними матковими кровотечами) з урахуванням психоемоційного стану.

2. Визначити роль генетичних факторів та факторів середовища у формуванні розладів менструальної функції генеалогічним аналізом у дівчат-підлітків з розладами менструальної сфери та вивчити частоту і характер хромосомних аберацій у дівчат-підлітків з розладами менструальної сфери з урахуванням психоемоційного стану (психопатологічних порушень).

3. Дослідити стан пептидних (ЛГ, ФСГ, ПРЛ), стероїдних (естрадіол, тестостерон, кортизол, ДГЕА-С) гормонів, інсуліну та оцінити характер адаптаційно-компенсаторних можливостей організму дівчат та визначити їх взаємозв'язок з психічним компонентом здоров'я.

4. На підставі отриманих даних обґрунтувати нові підходи до лікування і профілактики порушень менструальної функції у дівчат з коморбідною психопатологією.

Об'єкт дослідження: порушення менструальної функції у дівчат-підлітків за типом олігоменореї та аномальних маткових кровотеч.

Предмет дослідження: функціональний стан органів репродуктивної системи, параметри фізичного та статевого розвитку, гормонально-метаболічні показники, генеалогічні та цитогенетичні особливості.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, генетичні, статичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Проведені дослідження дали змогу поглибити існуючі уявлення щодо патогенезу розладів менструальної функції.

На підставі комплексного обстеження дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції розширено наявні уявлення про особливості патогенетичних механізмів формування аномальних маткових кровотеч і олігоменореї. Вперше надано порівняльну характеристику гормонального

забезпечення перебігу аномальних маткових кровотеч і олігоменореї з урахуванням коморбідної психопатології.

Вперше встановлено роль та значення найбільш поширених стероїдних гормонів кори надниркових залоз (кортизолу, ДГЕА-С), які беруть участь у емоційній регуляції, в порушеннях менструального циклу. Визначено істотні відмінності гормональних зсувів, які залежали від типу порушень і коморбідної психопатології.

З'ясовано, що зв'язки між гормонами ГГН і ГГГ вісями можуть бути неоднаковими, вони демонструють індивідуальну варіабельність гормональних реакцій на один і той же стресор, в даному випадку порушення менструальної функції.

На підставі даних регресійного і факторного аналізів створено моделі асоціативних зв'язків гонадотропних, стероїдних гормонів, в тому числі таких, які відповідають за реалізацію стресових станів у дівчаток-підлітків з розладами менструальної функції (аномальними матковими кровотечами і олігоменореєю) і доведено їх залежність від типу менструальних порушень та наявності коморбідної патології з боку психічної сфери.

Встановлено, що у пацієток з розладами менструальної функції відбуваються значні зміни у механізмах переносимості стресу. Вперше визначено характер взаємозв'язків між маркерами стресу (кортизолом і інсуліном) при різних розладах менструальної функції. Зміна рівня основних адаптогенних гормонів та їх взаємодії обумовлюють неоднорідність стану адаптації при різних порушеннях менструального циклу та їх особливості у хворих з коморбідною психопатологією.

Набуло подальшого розвитку вивчення впливу генетичних та середовищних факторів на формування різних розладів менструальної функції. Розширено сучасні уявлення щодо генетичної обтяженості до хронічної неінфекційної патології. Вперше визначено особливості частоти екзогенних, ендогенних та спадкових чинників у сім'ях дівчат з порушеннями менструального циклу і проявами коморбідної патології психічного регістру.

Вперше виявлено підвищення хромосомної нестабільності в лімфоцитах крові дівчат з порушеннями менструальної функції, що свідчить про більшу враженість їх хромосомного апарату.

Практичне значення отриманих результатів.

1. У дівчат-підлітків діагностика розладів менструальної функції повинна бути комплексною і включати оцінку клініко-анамнестичних, антропометричних даних, рівня статевого дозрівання, гормональних показників, огляду мультидисциплінарної команди фахівців.

При виявленні відхилень з боку психічного здоров'я необхідно комплексне динамічне спостереження з обов'язковими консультаціями психіатра і психолога для своєчасного і адекватного призначення додаткової терапії.

2. Для виявлення дівчат-підлітків з розладами менструальної функції на тлі стресової ситуації необхідно додаткове обстеження з включенням гормонів адреналової системи – кортизола і ДГЕА-С. Значення їх співвідношення може слугувати додатковим критерієм для призначення психологічного супроводу.

3. З метою встановлення рівня адаптаційних можливостей дівчат-підлітків з розладами менструальної функції потребує визначення співвідношення кортизол/інсулін для своєчасного визначення дезадаптаційних розладів і призначення препаратів, які активують адаптаційні можливості організму. Це дасть змогу підвищити ефективність лікувальних і профілактичних заходів, знизити ризики ускладненого перебігу і рецидивування захворювання.

4. Дівчатам з порушеннями менструальної функції (ОМ, АМК) необхідно проводити медико-генетичне консультування, яке передбачає збір родоводу (виявлення негативних екзогенних та ендогенних чинників і спадкову схильність до хронічних неінфекційних захворювань) і проведення цитогенетичного дослідження (визначення каріотипу хворої та можливі структурні перебудови в хромосомному апараті).

Впровадження результатів досліджень. Результати дослідження використовуються в клінічній практиці наступних медичних закладів: відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат Державної

установи «Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», КНП «Міська дитяча поліклініка № 12» Харківської міської ради, КНП «Міська дитяча поліклініка № 13» Харківської міської ради, КНП «Міська дитяча поліклініка № 15» Харківської міської ради.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на базі відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Спільно з науковим керівником, д. мед. н., Диннік В.О. заплановано тему дисертаційної роботи, проведено набір пацієнток, організовано клініко-лабораторне та інструментальні методи обстеження. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, виконано аналіз даних зарубіжної та вітчизняної літератури. Здобувачем особисто виконано клінічне обстеження дівчат з АМК та ОМ, проведено аналіз отриманих лабораторних, психологічних даних. Дисертантом особисто сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформульовано висновки, підготовлено матеріали для публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було викладено на VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю "Проблеми сьогодення в педіатрії", (2021 рік, Харків), науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Клінічна ендокринологія – від теорії до практики» в рамках реалізації науково-освітнього проєкту «Український ендокринологічний практикум» (2021 рік, Харків), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (2021 рік, Харків), науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» в рамках реалізації науково-освітнього проєкту «Український ендокринологічний практикум» (2022 рік, Харків), пленумі ГО

«Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичної конференції з міжнародною участю акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи (2023 рік , Ужгород).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них 6- статей у наукових виданнях, які індексуються в базі SCOPUS, одна з них надрукована англійською мовою; 2 статті у закордонних виданнях, одна з них надрукована англійською мовою, 1 стаття у збірнику наукових праць; 8 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів; 1 авторське свідоцтво.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 181 сторінці тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список використаної літератури містить 198 джерел, які займають 25 сторінок. Робота ілюстрована 39 рисунками та 27 таблицями.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Підлітковий вік - це унікальний та критичний етап у житті людини. Це перехід між дитинством і дорослістю, він характеризується значними фізичними і психосоціальними змінами, які несуть як ризики, так і можливості впливу на життєві перспективи молоді. З цієї причини проблеми, які торкаються підлітків, мають довгострокові медичні та соціальні наслідки та потребують пильної уваги.

Пубертатний етап розвитку є чутливим періодом для виникнення низки менструальних порушень та особливих форм психічних розладів, які характеризуються підвищеною емоційністю та соціальною чутливістю та частіше зустрічаються у жінок, ніж у чоловіків [20,21,22,23]. Він є періодом стресових фізіологічних та психосоціальних змін, фазою підвищеного ризику виникнення менструальних і психічних розладів [24,25,26,27,28,29].

За останні роки погіршення стану здоров'я молоді набуло стійкого характеру, що ставить проблему збереження репродуктивного потенціалу до національних пріоритетів. Репродуктивне здоров'я дівчаток має велику соціальну значущість у зв'язку з проблемою кількісного і якісного відтворення населення, що різко загострилася [30]. Враховуючи воєнні події в Україні питання збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків, які є найближчим репродуктивним потенціалом країни, повинні розглядатися як першочергові.

Менструальний цикл - фізіологічний процес, що характеризується циклічними змінами у всіх ланках репродуктивної системи, які зовні проявляються регулярними матковими кровотечами. Ще у 2006 році American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence і American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care запропонували вважати менструальний цикл дівчат-підлітків життєво важливою ознакою, а в публікаціях 2015 року це було ще раз підтверджено [31,32]. Термін менструальне здоров'я все частіше використовується і визначається як повне фізичне, психічне та соціальне благополуччя у зв'язку з менструальним циклом і є невід'ємною частиною загального стану здоров'я. Проте для десятків мільйонів

жінок, починаючи з підліткового віку, у всьому світі, що страждають від нерегулярних менструацій, вони часто стають причиною катастрофічних порушень їхнього фізичного, психічного та соціального благополуччя [33,34,35].

У 2011 році FIGO опублікувала стандарти та встановила параметри нормальної та аномальної маткової кровотечі на основі даних з 5 по 95 перцентиль з доступних широкомасштабних епідеміологічних досліджень. У наступні роки міжнародна федерація акушерів-гінекологів продовжила роботу з уточнення та за необхідності перегляду раніше опублікованих стандартів. За даними оновлених рекомендацій FIGO (2018 року), створених з використанням 75 перцентилі, були внесені зміни: тривалість менструальних кровотеч у підлітковому віці не повинна перевищувати 8 днів, об'єм крововтрати за визначенням NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) оцінюється з позицій впливу на фізичну, соціальну, емоційну чи матеріальну якість життя, а регулярність менструального циклу може варіювати, але різниця від найкоротшого до найдовшого не має перевищувати 9 днів, на відміну попередніх рекомендацій, де цей інтервал міг досягати 20 днів [36]. Характеристики менструального циклу описуються з погляду частоти, регулярності, тривалості та кількості менструальних виділень [37].

Спектр порушень менструального циклу у періоді пубертатної перебудови може варіювати від незначних порушень до серйозних, небезпечних для життя захворювань (олігоменорея, вторинна аменорея, аномальні маткові кровотечі). Ці розлади можуть бути пов'язані з процесами як дозрівання, так і порушень регуляції нейроендокринних, гонадних, надниркових та анатомічних компонентів репродуктивної системи. Накопичені дані свідчать про те, що характеристики менструального циклу мають тісний зв'язок із довгостроковими наслідками для здоров'я. [38,39,40,41,42].

На сьогодні незаперечною тезою є те, що формування мультифакторних захворювань зумовлено участю чинників спадковості та середовища. Одним із способів краще зрозуміти причини та розвиток менструальної дисфункції у дівчаток-підлітків є використання методів генетичних досліджень. Важлива роль

у формуванні порушень менструальної функції належить чинникам спадковості (спадковій обтяженості) та середовища (хронічним та гострим інфекційним захворюванням, неправильному харчуванню (гіповітамінозам), психічним травмам і навантаженням, тощо) [43,44,45,46,47]. На сьогодні перспективним вважається проведення цитогенетичних досліджень. Вивчення стану хромосомного апарату у дівчат з розладами менструальної функції залишається одним із питань, яке потребує глибокого вивчення [48,49]. Це обумовлено тим, що важливу роль в формуванні порушень статевої системи жіночого організму відіграють ушкодження хромосомного апарату, які можуть бути підставою для виникнення порушень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зниження тривалості життя, причому ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю цих порушень [50].

Протягом багатьох років у медицині існують завдання, які важко вирішувати. Лікарі різних спеціальностей намагаються розібратися в різноманітності нейрогормональної регуляції фундаментальних процесів життєдіяльності організму, у тому числі репродуктивної функції, причинах порушень менструальної функції, у тому числі олігоменореї і аномальних маткових кровотеч періоду пубертату, особливо з урахуванням того, що з кожним роком відкриваються нові ланки регуляції.

Основною причиною функціональних порушень менструального циклу вважається гіпоталамічна дисрегуляція у відповідь на стресовий вплив, вона більш характерна для підліткового віку та молодих жінок з неусталеною системою нейроендокринного контролю. З'являється все більше свідчень зв'язку проблем психічного здоров'я, включаючи стрес, тривогу, почуття провини, самотність, незадоволеність життям, суїцидальні думки та вживання психоактивних речовин у дівчаток-підлітків з дисфункцією менструального циклу [51,52].

Останнє десятиліття принесло вражаюче зростання психологічних, поведінкових, нейробіологічних досліджень, пов'язаних із менструальним циклом. Менструальний досвід перетинається з фізичним, психічним і

соціальним благополуччям, усі вони визнані важливими аспектами для міцного здоров'я. Порушення менструального циклу пов'язані в першу чергу зі зниженням якості життя.

Зв'язок між менструальним циклом і психічним здоров'ям надзвичайно складний і передбачає взаємодію між біологією, психологією та соціальними, політичними впливами на здоров'я та добробут.

Менструальне та психічне здоров'я це виклик сьогодення. Найбільш яскравим прикладом важливості цієї проблеми служить заснований у 2021 році у Великобританії консорціум 4 М (Menarche Menstruation Menopause and Mental Health) для більш цілісного та комплексного підходу до вирішення проблем менструального та психічного здоров'я [53].

Стрес є частою причиною порушень менструального циклу – затримки або рясних менструацій. Його асоціюють з загрозою гомеостазу. Стрес було вперше визначено Сельє як «неспецифічна реакція організму на будь-яку вимогу змін» [54]. Надалі стрес визначався як «реальна чи інтерпретована загроза індивідуальної фізіологічної та психологічної цілісності, що призводить до адаптивних біологічних та поведінкових реакцій» [55,56,57]. Реакція організму на стрес включає зміни рівня багатьох гормонів, порушує гормональний баланс і багато інших процесів в організмі. Один із добре відомих механізмів, за допомогою яких стрес впливає на здоров'я, полягає у порушенні регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі, яка є основним компонентом ендокринної реакції на стрес і часто вимірюється рівнями кортизолу [58,59,60,61,62]. З іншого боку вплив стресу може привести до змін концентрації циркулюючого інсуліну. Це може відбивати протидію інсуліну кортизолу, що є компенсаторним механізмом [63,64,65]. У відповідь на фізіологічні чи психологічні стресори, що призводять до секреції кортизолу наднирниками, слідує каскад метаболічних ефектів. Гіперкортизолемія може бути відповідальною за гіперсекрецію інсуліну і привести до формування інсулінорезистентності (ІР) [66,67,68].

Сьогодні обговорюються питання порушень менструальної функції з точки зору відхилень в скоординованій діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГГГ) та гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової (ГГА) системах. Ендокринні осі ГГА та ГГГ функціонують у тандемі та двоспрямованим чином (активація однієї осі може модулювати ефект іншої) для забезпечення належного гомеостазу.

Підлітки зазнають глибоких нейроендокринних змін, включаючи гормональну «зв'язку» між кортизолом, тестостероном і дегідроепіандростероном. Нові дослідження лише почали з'ясовувати роль цих гормональних взаємовідносин, ступінь впливу їх на статеве дозрівання та залежність від емоційного стану і впливу стресу [69,70,71,72]. Причому дівчата мають значно вищий ризик щодо формування тривожних і депресивних станів, починаючи з підліткового віку і протягом всього репродуктивного життя. Коливання статевих гормонів є ключовим провокуючим фактором розвитку розладів настрою, депресії, пов'язаних з репродуктивними подіями [73,74].

Дані літератури свідчать, що психосоціальний стрес тісно пов'язаний з жіночою менструальною функцією і може бути фактором, відповідальним за порушення менструального циклу, тим самим прихиляючи жінок, які перебувають в умовах психосоціального стресу, до довгострокових ризиків захворювань. Дія стресу викликає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) вісі, яка пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну (ГГГ) вісь [75,76,77].

Гіперактивність осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози (ГГН) є одним з найбільш послідовних біологічних ознак формування депресії та тривоги і, як вважається, пов'язана з підвищеною секрецією кортизолу [78,79].

Дегідроепіандростерон (ДГЕА) і кортизол є найбільш поширеними гормонами надниркових залоз плода і дорослої людини, що вивільняються як кінцеві продукти жорстко скоординованої ендокринної відповіді на стрес. Разом вони опосередковують короткострокові та довгострокові реакції на стрес та забезпечують фізіологічні та поведінкові коригування, необхідні для підтримки гомеостазу [80].

У дівчаток ДГЕА є стероїдом з найбільшою андрогенною активністю. Також припускають зв'язок між концентрацією ДГЕА і тривожними станами. ДГЕА захищає психологічний добробут від згубного впливу підвищеного рівня кортизолу [81,82,83,84,85,86]. Оскільки рівні ДГЕА-С більш стабільні, мають більш тривалий період напіврозпаду і не схильні до добових коливань, їм часто віддають перевагу в дослідженнях довгострокових наслідків стресу. Комплексна взаємодія між кортизолом та дегідроепіандростерон-сульфатом (ДГЕА-С) має вирішальне значення для балансу стресової системи [87,88,89]. Обґрунтування спільного вивчення ДГЕА-С та кортизолу підтверджується фізіологічними даними про скоординований синтез та вивільнення цих гормонів у надниркових залозах та їх протилежні фізіологічні дії. Докази дії ДГЕА-С, що компенсує або протидіє діям кортизолу, стимулювали інтерес до вивчення їх рівнів як співвідношення, як альтернативного показника активності кори надниркових залоз і сумарних ефектів кортизолу [90,91,92,93].

Є відомості, що у дорослих на стимули навколишнього середовища спостерігається пригнічення осі ГГГ за рахунок осі ГГА через зворотну залежність між кортизолом і тестостероном. У підлітків через статеве дозрівання простежується позитивний зв'язок між кортизолом та тестостероном, між кортизолом і ДГЕА-С у зв'язку з підвищеною активністю обох осей. Теоретично те, як ці три гормони реагують на стресори разом (тобто пов'язані реакції) або окремо (тобто незв'язані реакції), може вказувати на гормональне середовище або ендогенне гормональне середовище і краще характеризувати ендокринну функцію [94,95,96]. Є повідомлення, що ДГЕА-С розглядається як засіб для лікування нервово-психічних розладів, а в деяких дослідженнях повідомляється про аномальні концентрації ДГЕА-С у сироватці крові у пацієнтів із серйозними патологіями розвитку нервової системи та нейродегенеративними захворюваннями [97].

Взаємозв'язок менструального та психічного здоров'я вкрай недооцінений і недостатньо досліджений, залишаючи мільйонам людей обмежену підтримку та можливості лікування. Повне розуміння складного перетину менструального та

психічного здоров'я та того, як зменшити будь-який несприятливий зв'язок, потрібна інтеграція багатьох точок зору та методів. Втручання, спрямовані на зниження рівня стресу у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу можуть допомогти значно зменшити тяжкість існуючих симптомів, а також знизити ризик появи небезпечних ускладнень та рецидивування захворювання. Отже, визначений напрямок роботи є своєчасним і перспективним.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконувалась протягом 2019-2023 рр. на базі відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

Для реалізації поставленої мети та визначених завдань проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 156 дівчат : 77 пацієток із олігоменореєю (ОМ) віком 11-18 років та 79 дівчат з аномальними матковими кровотечами. Група порівняння 35 дівчаток такого ж віку з регулярним менструальним циклом. В дослідження не було включено дівчат, у яких при обстеженні було виявлено наявність вродженої або постнатальної форми адреногенітального синдрому, дісгенезії гонад, дівчат, що мали важкі екстрагенітальні захворювання, які призводять з часом до інвалідизації – такі як: цукровий діабет, ревматоїдні захворювання, т.п..

Діагноз аномальні маткові кровотечі (АМК) був верифікований згідно класифікаційної системи FIGO 2018 - аномальні маткові кровотечі (АМК) визначаються як маткова кровотеча з між менструальним проміжком менше 21 дня та або тривалістю більше 8 днів та або між менструальними кровотечами. Відповідно до класифікації PALM-COEIN усі дівчатка були віднесені до АМК з неструктурних причин, пов'язаних з ендокринними порушеннями (ановуляторні порушення) [98]. Діагноз олігоменореї (ОМ) визначався як спонтанні менструації з між менструальним проміжком більше 45 днів з нормальною тривалістю [99,100].

Дослідження було затверджено комітетом етики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (протокол етичної комісії № 13 від 05.10.2019 р.) і відповідало етичним принципам медичних досліджень, що проводяться на людях. Роботу проведено із урахуванням основних положень і відповідно до вимог Європейської конвенції (Страсбург, 18.03.1986 р.), закону України (2002 р.), «Порядку проведення

клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними тратами з боку пацієнтів. Батьки пацієнтів та самі пацієнти були повністю проінформовані про методи та об'єм дослідження та дали свою згоду на участь у дослідженні.

З метою оцінки соматичного та гінекологічного статусу усім дівчатам було проведено клінічне обстеження, що включало: опитування, збір скарг та даних анамнезу життя та захворювання. Визначались частота раннього (до 11 років) та пізнього (14 років 6 міс. і більше) менархе, вік матері при народженні дівчинки, перебіг вагітності і пологів та частота і характер їх ускладнень, частота розладів менструальної і репродуктивної функцій у матері, оцінювалась наявність та ступінь вираженості гірсутизму.

Антропометричне дослідження проводилось за стандартною схемою з вимірюванням росту та ваги, з точністю вимірювання росту 0,1см, для ваги тіла 0,1кг.

З метою адекватної оцінки маси тіла враховували ІМТ:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \text{ де } m - \text{маса тіла, кг;}$$

$$h - \text{зріст, м}$$

Оцінка ІМТ проводилась згідно «Протоколу надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією» [101].

Ступінь статевої зрілості хворих дівчат визначали за методикою J.Tanner, яка затверджена ВООЗ. Було оцінено ступень розвитку вторинних статевих ознак (ВСО) та також час їх появи.

Ступінь гірсутизму було оцінено за шкалою Феррімана-Голлвея [102].

Комплекс гормонального обстеження пацієнтів включав визначення вмісту в сироватці крові наступних показників: - гонадотропних та стероїдних гормонів, а саме: лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), тестостерону (Т), кортизолу (К),

імуноферментним методом (реактиви фірми «Брест Діагностик», Київ); Дегідроепіандростерону- сульфату (ДГЕА-С), Інсуліну (Ін) – за допомогою імуноферментного методу з (реактиви «DRG Instruments Gmb», Гамбург, Німеччина).

Індекс інсулінорезистентності НОМА розраховувався за формулою

$$\text{НОМА} = (G_0 \times \text{Ins}_0) / 22,5,$$

де G_0 - рівень глюкози плазми натщесерце, ммоль/л;

Ins_0 – вміст інсуліну в сироватці крові натщесерце, мкОД/мл.

Наявність ІР у хворих діагностували за умови рівня НОМА, вищого ніж 3,5 ум.од. [103].

Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин були отримані у лабораторіях ДУ «ІОЗДП НАМН» при обстеженні однолітків з нормальним менструальним циклом в ранню фолікулінову фазу (на 3-5 день менструального циклу м. Харкова.

Відповідно до завдань дослідження, направлених на вивчення широкого психопатологічного спектру психічних розладів у дівчат з олігоменореєю та з аномальними матковими кровотечами віком 11-18 років і виділення типів із характерними структурними особливостями, закономірностями динаміки і внутрішньої взаємодії, як основний використовувався клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний методи дослідження.

Комплексне клініко-психопатологічне дослідження проводилося у дівчат-підлітків відділенні дитячої гінекології клініки ДУ "Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України" у 2019-2021рр. Клініко-психопатологічний метод дозволив визначити диференційовані психопатологічні характеристики психічних розладів; також застосовувався пакет психодіагностичних методик (шкала оцінки ступеня депресії CDRS-R (для дітей до 12 років), тест депресії В.М. Бойко, шкалу самооцінки тривожності, яка була запропонована Ч.Д. Спілбергером (1966) і адаптована Ю. Ханіним, також вивчалися показники стресу за даними колірних переваг - використовувався тест Люшера).

Для вирішення поставлених завдань дослідження, розподіл на клінічні групи в залежності від наявності психопатології здійснювався з урахуванням наступних основних критеріїв та залежно від клінічних даних були розділені на три групи. Клініко-психопатологічне обстеження включало опис суб'єктивних і об'єктивних скарг пацієнта, характеристику вегетативних порушень, розладів сну і основних психічних проявів невротичного розладу. Першу групу (66 дівчат) склали – пацієнтки з невротичними розладами. Серед нозологічних форм невротичних розладів у обстеженої групи підлітків частіше виявлялася неврастенія. Друга група (39 дівчат) – хворі з депресивним невротичним розладом. Кваліфікувалася депресія на момент обстеження в межах депресії непсихотичного рівня. Третя група – пацієнти дівчата, з порушенням менструальної функції що не мали проявів розладу психіки та поведінки. Всі пацієнтки були оглянуті та обстежені лікарем дитячим психіатром. В результаті проведення комплексного клініко-психопатологічного, клініко-анамнестичного та сомато-неврологічного дослідження хворих, опитування, що здійснювалось із застосуванням діагностично-дослідницьких критеріїв МКХ-10, було виставлені діагнози, відповідно до МКХ-10 перегляду.

Відбір хворих проводився на основі наступних критеріїв: - відповідності клінічної картини на момент обстеження критеріям МКХ-10 щодо неврастенії (F 48), депресивного невротичного розладу (F 34.1 – дистимія) та тривожно-депресивного розладу (F 41.2); – непсихотичний рівень депресивного розладу; - дівчата віком (11 -18 років). В дослідження включалися хворі дівчата, що мали гінекологічну патологію (ОМ та АМК) з депресивними проявами, картина яких вичерпувалася афективними, тривожними, невротичними і поведінковими розладами.

Критерії виключення: – маніфестні психози (органічні/ендогенні); – важке соматичне захворювання у стадії декомпенсації; – наявність поточного органічного захворювання ЦНС; – наявність розладів галюцинаторно-маревного регістру у статусі на момент обстеження; – розумова відсталість (F 70); – олігофреноподібний дефект у рамках дитячого типу шизофренії (F 20.58).

Комплексне психодіагностичне дослідження проводилося у 150 дівчат-підлітків віком 10-18 років, серед яких 75 з олігоменореєю, і 75 – аномальними матковими кровотечами.

Всі патодіагностичні методики, що застосовувалися для обстеження хворих, були автоматизовані на всіх етапах процедури проведення, обробки, інтерпретації результатів. Це забезпечувало об'єктивну оцінку, скорочення термінів обстеження хворих, а також дотримання однакових умов процедури тестування.

Генеалогічний аналіз проведено у 108 сім'ях дівчат з порушеннями менструальної функції (у сім'ях 54 дівчат з АМК та 54 хворих з ОМ), що коморбідні з психічною патологією. Збір родоводів проводився за П. Харпером області [109]. Групу порівняння склали родоводи сімей 30 здорових дівчат, мешканців м. Харкова і Харківської області. У родоводах хворих та здорових дівчат з'ясовували наявність факторів середовища та частоту хронічних неінфекційних хвороб у родичів трьох ступенів спорідненості з пробандом: I ступінь – батьки, матері, рідні брати та сестри; II ступінь – бабусі, діди, полусибси (брати і сестри), дядьки, тітки; III ступінь – двоюрідні брати та сестри, прапрабатьки.

Цитогенетичні дослідження здійснювали у 30 хворих із порушеннями менструальної функції, що коморбідна з психопатологією (16 дівчат із АМК і 14 – із ОМ), в контрольну групу увійшли 16 дівчат 1-2 груп здоров'я з регулярним менструальним циклом, цитогенетичний аналіз проводили за стандартною методикою [110,111]. Враховували всі структурні аберації хроматидного (одиначні ацентричні фрагменти, обміни) та хромосомного типів (парні ацентричні фрагменти, кільцеві та дицентричні хромосоми) і геномні порушення (поліплоїдні клітини, передчасне розходження центромер, клітини з ендоредуплікацією); аналізували від 100 до 200 клітин, усього 3300 метафазних пластинок, у здорових дівчат – 1600 метафазних пластинок за допомогою бінокулярних мікроскопів «Leica Galen III» і «Leica CME».

Статистична обробка результатів дослідження виконувалася на РС ІВМ. Для визначення значущості розбіжностей між ознаками, що порівнювались, використовували критерій Стьюдента [112] з використанням табличних процесорів *SPSS Statistics 17,0*. Для оцінки достовірності відмінності застосовувалися непараметричні методи: для незалежних вибірок – критерій «U» Вілкоксона-Манна-Уїтні, для порівняння парних вибірок – критерій Вілкоксона. Проводився множинний регресійний та факторний аналіз. Для оцінки рівня достовірності між величинами, що порівнювали, вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 1

ОЦІНКА СЕРЕДОВИЩНИХ ТА СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ У СІМ'ЯХ ДІВЧАТ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ЩО КОМОРБІДНІ З ПСИХОПАТОЛОГІЄЮ, ТА ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ-ОДНОЛІТКІВ

1.1. Характеристика факторів середовища у сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психопатологією, та сім'ях здорових дівчат-однолітків

Протягом багатьох років у світі проводяться дослідження щодо вивчення чинників, які впливають на формування розладів менструальної функції у жінок [113]. На підставі клінічних досліджень було встановлено, що етіологічними чинниками пренатального періоду онтогенезу, які порушують гормональний гомеостазис і є потенційно небезпечними для нейроендокринної регуляції репродукції, є стрес та його медіатори (кортикостероїди, нейромедіатори, нейропептиди), препарати природних та синтетичних глюкокортикоїдів, прогестинів, статевих гормонів (андрогени, естрогени), ксенобіотики, деякі наркотичні речовини тощо. Всі ці чинники безпосередньо впливають на органи репродукції або реалізують свій патогенетичний вплив через зміни у нейрохімічних системах мозку – на рівні гормональних рецепторів, нейромедіаторів, нейрогормонів, специфічних білків (синтез фосфорилювання) [114,115].

У ряді робіт показано, що причинами порушень функції статевої системи у підлітковому віці також можуть бути ускладнений перебіг вагітності та пологів у матерів, низька маса тіла дитини при народженні, хронічний стрес і негативні психосоціальні чинники, загальний стан здоров'я матерів та дітей, харчування, географічні чинники тощо [116].

Порівняння частоти екзогенних та ендогенних чинників у сім'ях дівчат з АМК, що коморбідні з психопатологією, з їх частотою у сім'ях здорових дівчат-однолітків свідчило про збільшення в 1,4 рази числа матерів хворих пацієнток, які народжували дівчаток у молодому віці (до 20 років) (18,5 % проти 13,3 % відповідно); одна з опитаних матерів дівчат з АМК народила дівчинку у віці 15 років. В той же час, згідно існуючих уявлень, жіноча статева система готова до репродукції у 17-18 років, але найкращим періодом для народження дитини є вік матері 23-28 років [117,118].

Відомо, що суттєвий вплив на виникнення репродуктивних порушень у жінок мають як шкідливі звички (тютюнопаління, зловживання алкоголем та наркотичними речовинами), так і несприятливі умови роботи жінки до настання та під час вагітності. Серед чинників виробничого середовища визначають як сам фактор (фізичний, хімічний, біологічний), так і ступінь шкідливості умов праці (фізичне напруження, пов'язане з підйманням і перенесенням вантажів, вимушена робоча поза, вібрація, виробничі отрути, несприятливі мікрокліматичні умови, іонізуюче та неіонізуюче випромінювання, нервово-психічне перенавантаження) [119].

В літературі є численні свідоцтва про виникнення порушень репродуктивної функції у жінок внаслідок тютюнопаління та його пошкоджуючої дії на плід в період вагітності [120,121,122,123]. Враховуючи, що сигаретний дим вміщує декілька тисяч компонентів (нікотин, поліциклічні ароматичні вуглеводи та кадмій) з різноманітними ефектами, то кожна стадія репродуктивної функції- фолікулогенез, стероїдогенез, транспорт ембріонів, чутливість ендометрія, ангіогенез ендометрія, матковий кровоток і міометрій матки є мішенню для компонентів сигаретного диму. Не викликає сумніву, що вплив сигаретного диму залежить від дози та наявності інших токсичних речовин; крім того, велике значення також має й гормональний статус жінки. Зокрема, індивідуальна чутливість, доза та тривалість паління також відіграють суттєву роль у впливі складових диму на фертильність людини [124,125].

У матерів наших пацієнток до настання та під час вагітності частіше виявлялося тютюнопаління (18,5 % проти 3,3 % матерів здорових дівчат, $p < 0,01$), а зловживання алкоголем під час вагітності дружини реєструвалося у 4-х (7,4 %) татусів, наркотичними речовинами – у 2-х (3,7 %) татусів.

Виявлення частоти шкідливих умов праці до настання вагітності у матері як у загальних групах батьків (татусів та матусь) хворих та здорових дівчат (17,6 % проти 18,3 % у батьків здорових дівчат, $p > 0,05$), так і окремо у матерів обох груп (14,8 % матерів хворих дівчат проти 26,7 % матерів здорових дівчат, $p > 0,05$) не відрізнялося (табл. 1.1).

Відомо, що нормальний перебіг вагітності супроводжується значними змінами функціонування практично всіх фізіологічних систем і напруженням пристосувальних процесів до нових вимог. Враховуючи напруженість механізмів адаптації організму матері під час вагітності та наявність факторів, які спроможні негативно впливати на її перебіг, може виникнути ускладнення гестації та пологів, які супроводжуються дезадаптацією в системі “мати-плацента-плід” і, внаслідок цього, виникати порушення функціонального стану і розвитку плода [126, 127].

У матерів хворих дівчат патологічна вагітність реєструвалася в 1,4 рази частіше, ніж у матерів здорових дівчат (61,1 % проти 43,3 %, $p < 0,001$) внаслідок загрози переривання вагітності (27,8 % проти 3,3 %, $p < 0,001$). Число новонароджених дівчаток з дистрес-синдромом в групах порівняння не відрізнялось. На грудному вигодуванні частіше знаходились здорові дівчатка ($p < 0,001$), а на штучному – хворі з АМК ($p < 0,001$) (див. табл.1.1).

На сьогодні визначається значна кількість чинників, які обумовлюють появу у підлітків психоемоційного стресу (це й конфліктні ситуації у родині та в навчальному закладі, хвороба та смерть близьких родичів, вплив COVID та воєнних дій в Україні тощо).

Таблиця 1.1

Частота екзогенних та ендогенних чинників у сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психопатологією, і здорових дівчат-однолітків

Показник	Сім'ї дівчат						P
	АМК, n=54			Здорові, n=30			
	n	N	$\bar{x} \pm s_d, \%$	n	N	$\bar{x} \pm s_d, \%$	
Вік матерів до 20 років на час народження дитини	54	10	18,5±5,3	30	4	13,3±6,3	>0,05
Стрес у матерів до та під час вагітності	54	27	50,0±6,9	30	1	3,3±3,3	<0,001
Шкідливі звички у матерів до та під час вагітності	54	10	18,5±5,3	30	1	3,3±3,3	<0,05
Шкідливі умови праці у батьків до настання вагітності у матерів дівчаток	108	19	17,6±3,7	60	11	18,3±5,0	>0,05
Патологічний перебіг вагітності у матерів	54	33	61,1±6,7	30	13	43,3±9,2	>0,05
Загроза переривання вагітності у матерів	54	15	27,8±3,6	30	1	3,3±3,3	<0,001
Патологічні пологи у матерів дівчаток	54	19	35,2±6,6	30	5	16,7±6,9	>0,05
Народження дівчинки з дистрес-синдромом	54	9	16,7±5,1	30	2	6,7±4,6	>0,05
Грудне вигодування дівчинки	54	26	48,2±6,9	30	25	83,3±6,9	<0,001
Штучне вигодування дівчинки	54	25	46,3±6,8	30	4	13,3±6,3	<0,001
Стрес у дівчинки вдома внаслідок конфліктних ситуацій	54	23	42,6±6,8	30	29	26,7±3,3	<0,05
Травмування дівчинки, в тому числі й закриті черепно-мозкові травми	54	13	22,4±5,5	30	1	3,3±2,2	<0,01
Використання гаджетів та інтернету до 10 годин	54	19	35,2±6,6	30	5	16,7±6,9	<0,05

Примітки: n – загальне число родичів, N – число родичів з патологією, $\bar{x} \pm s_d, \%$ – середнє значення та помилка середньої, P – достовірність відмінностей.

Стрес за відсутності належної психологічної корекції, адекватних змін умов навчання та виховання, може перетворюватись у стійкі властивості особистості та деформувати її подальший розвиток, стати причиною погіршення навчання, поведінки, призводити до порушення взаємин з однолітками, батьками, сибсами і стати причиною порушення їх здоров'я [128].

Аналізуючи число хворих та здорових дівчат, які зазнавали стресу в навчальному закладі або вдома, встановили, що дівчата з АМК в 1,6 рази частіше відмічали емоційну напругу вдома ($p < 0,05$), незважаючи на те, що 77,8 % хворих дівчат виховувались у повних сім'ях, а майже 2/3 з них зростали у благополучних сім'ях (66,7 % проти 36,7 % здорових дівчат, $p < 0,01$).

Відомо, що травми, в тому числі й закриті черепно-мозкові, можуть призводити до патологічних змін у гіпоталамусі і викликати порушення в регуляції становлення репродуктивної функції, які частіше спостерігались у дівчат із АМК ($p < 0,01$). Враховуючи карантинні обмеження у зв'язку з COVID-19 та стресом внаслідок війни в Україні, несприятливим фактором ризику, який мав суттєве значення у погіршенні стану здоров'я пацієнок з АМК, є збільшення часу дистанційного навчання з використанням інтернету та гаджетів (з 6 до 10 годин), який частіше спостерігався у хворих порівняно зі здоровими дівчатами (у 35,2 % хворих дівчат проти 16,7 % у здорових однолітків, $p < 0,05$).

Отже, на підставі проведеного дослідження виявлено негативні чинники, які частіше визначалися в сім'ях хворих дівчат: шкідливі звички і стрес у матерів до та під час вагітності, патологічний перебіг вагітності у матері за рахунок загрози її переривання, штучне вигодування дівчинки, стрес вдома та травмування хворої, тривале використання гаджетів та інтернету та їх вплив на психічний стан дівчинки (до 10 годин).

1.2 Аналіз частоти неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами, що коморбідні з психопатологією, та сім'ях здорових дівчат-однолітків

На підставі генеалогічного аналізу, проведеного в сім'ях дівчат з АМК, що коморбідні з психопатологією, встановлено сімейне накопичення мультифакторних хвороб. Зокрема, спадкову обтяженість до репродуктивних порушень встановлено у 30 сім'ях (55,6 %), до гінекологічних незапальних хвороб – у 25 сім'ях (46,3 %); до розладів нервової системи – у 24 сім'ях (44,4 %) дівчат з АМК.

При порівнянні частоти неінфекційних хвороб, які реєструвалися серед різних категорій родичів трьох ступенів спорідненості дівчат з АМК, встановлено переважання розладів нервово-психічної сфери (депресивних та тривожних розладів, шизофренії), репродуктивних порушень (первинного безпліддя, яке обумовлене порушенням сперматогенезу у родичів-чоловіків та менструальної функції у родичок-жінок), патології шлунково-кишкового тракту (гастрити, гепатохолецистити, язви 12-палої кишки, жовчно-кам'яні хвороби, панкреатити) у родичів першого ступеня споріднення порівняно з частотою хвороб у родичів другого ($p < 0,05$ – $p < 0,01$) та третього ($p < 0,001$) ступенів спорідненості. Гінекологічні незапальні хвороби (маткові кровотечі, порушення менструального циклу, полікістози тощо) частіше реєструвалися у родичок-жінок першого ступеня спорідненості при зіставленні з частотою цих розладів у родичок третього ($p < 0,01$) ступеня спорідненості. Серцево-судинні хвороби (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, інфаркти, тощо) частіше реєструвалися у родичів першого ступеня спорідненості порівняно з родичами третього ступеня спорідненості ($p < 0,001$) (табл. 1.2).

У родичів другого ступеня спорідненості частіше визначалися репродуктивні порушення ($p < 0,05$) порівняно з родичами третього ступеня спорідненості; серцево-судинні, шлунково-кишкові та ендокринні хвороби також переважали у родичів другого ступеня споріднення порівняно з їх частотою у родичів першого ($p < 0,01$) та третього ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) ступенів спорідненості. У жінок-родичок другого ступеня спорідненості превалювали гінекологічні незапальні хвороби (порушення менструального циклу, первинне безпліддя, маткові

кровотечі) порівняно з їх частотою у родичок третього ступеня спорідненості ($p < 0,05$).

Таблиця 1.2

Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів першого, другого і третього ступенів спорідненості дівчат з АМК, що коморбідна з психопатологією

Патологія, що зустрічалась у родичів дівчат із АМК	Ступінь спорідненості з пробандом						P ₁	P ₂
	перший (n=136)		другий (n=377)		третій (n=196)			
	N	\bar{x} , %	N	\bar{x} , %	N	\bar{x} , %		
Порушення репродуктивної системи	20	14,7	23	6,2	4	2,0	<0,01	<0,001
Захворювання нервової системи	18	13,2	15	3,9	3	1,5	<0,01	<0,001
Серцево-судинні хвороби	24	17,7	110	29,2	11	5,6	>0,05	<0,001
Ендокринні хвороби	8	5,9	52	13,8	13	6,6	>0,05	>0,05
Патологія ШКТ	22	16,2	27	7,2	2	1,0	<0,05	<0,001
Онкопатологія	1	0,7	23	6,1	12	6,1	>0,05	>0,05
Патологія, що зустрічалась у родичок дівчат із АМК	Ступінь спорідненості з пробандом						P ₁	P ₂
	перший (n=68)		другий (n=190)		третій (n=106)			
Гінекологічні незапальні хвороби	13	19,1	20	10,5	4	3,8	<0,01	<0,001

Примітки: n – загальне число родичів трьох ступенів спорідненості, N – число родичів, у котрих є гінекологічні незапальні захворювання; відмінності за t – критерієм: P₁ – між родичами першого та другого ступенів спорідненості; P₂ – між родичами першого та третього ступенів спорідненості.

Зіставлення загальної частоти неінфекційних захворювань у родичів трьох ступенів спорідненості дівчат з АМК, що коморбідні з психопатологією, з їх частотою у родичів здорових дівчат-однолітків свідчило про збільшення порушень репродуктивної системи у родичів хворих дівчат, в той час як розлади

нервової та травної систем частіше виявлялися у родичів здорових дівчат (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів трьох ступенів спорідненості дівчат з АМК, що коморбідні з психопатологією, та у родичів здорових дівчат-підлітків

Патологія, що зустрічалась у родичів обстежених дівчат	Родичі		P
	дівчат із АМК, n=709	здорових дівчат, n=301	
	\bar{x} , %	\bar{x} , %	
Порушення репродуктивної системи	6,6	2,3	<0,001
Нервово-психічні розлади	5,1	13,4	<0,001
Серцево-судинні хвороби	20,5	20,1	>0,05
Ендокринні хвороби	10,3	9,4	>0,05
Шлунково-кишкові хвороби	7,2	13,4	<0,05
Онкологічні хвороби	5,1	4,4	>0,05
Патологія, що зустрічалась у родичок обстежених дівчат	Родичі		P
	дівчат із АМК, n=364	здорових дівчат, n=160	
	\bar{x} , %	\bar{x} , %	
Гінекологічні незапальні хвороби	10,2	5,6	>0,05

Примітки: n – загальне число родичів трьох ступенів спорідненості; \bar{x} , % – середня частота хвороби; P – відмінності за t – критерієм між родичами трьох ступенів спорідненості.

Підсумовуючи проаналізовані дані, можна зробити висновок, що на підставі генеалогічного аналізу, проведеного у родинах дівчат з АМК, що коморбідні з психопатологією, виявлено сімейне накопичення порушень репродуктивної системи, а шлунково-кишкові та нервові хвороби частіше діагностувалися у родичів здорових дівчат.

1.3 Дослідження чинників середовища в родах дівчат з олігоменореєю, що коморбідна з психопатологією, та сім'ях здорових дівчат-однолітків

Дослідження частоти екзогенних та ендогенних чинників у сім'ях дівчат з олігоменореєю, що коморбідна з розладами нервової системи, свідчило про більшу частоту стресу та шкідливих звичок (переважно за рахунок паління) до настання та під час вагітності у матерів хворих дівчат. У матерів хворих дівчат в 9,5 разів частіше виявлялася загроза переривання вагітності та в 2,2 рази – патологічні пологи порівняно з частотою у матерів здорових дівчат-однолітків. Дівчата з ОМ частіше знаходились на штучному вигодуванні, ніж здорові дівчата, стресу вдома частіше зазнавали хворі дівчата внаслідок хвороби або смерті близьких, конфліктних ситуацій, COVID та воєнних дій в Україні. Травмування дівчинки, в тому числі й закриті черепно-мозкові травми, також частіше реєструвалися у дівчат з ОМ. Частіше використовують гаджети для навчання та спілкування дівчата з ОМ порівняно зі здоровими дівчатами (табл. 1.4).

Отже, серед чинників середовища, які виявлялися у матерів дівчат з ОМ, що коморбідна з психопатологією, слід визначити стрес у матерів та шкідливі звички до та під час вагітності, загроза переривання вагітності та патологічні пологи у матерів хворих дівчат, штучне вигодування та стрес у хворої дівчинки, травми та тривале використання гаджетів.

Таблиця 1.4

Частота екзогенних та ендогенних факторів у сім'ях дівчат з олігоменореєю, що коморбідна з психопатологією, і здорових дівчат-однолітків

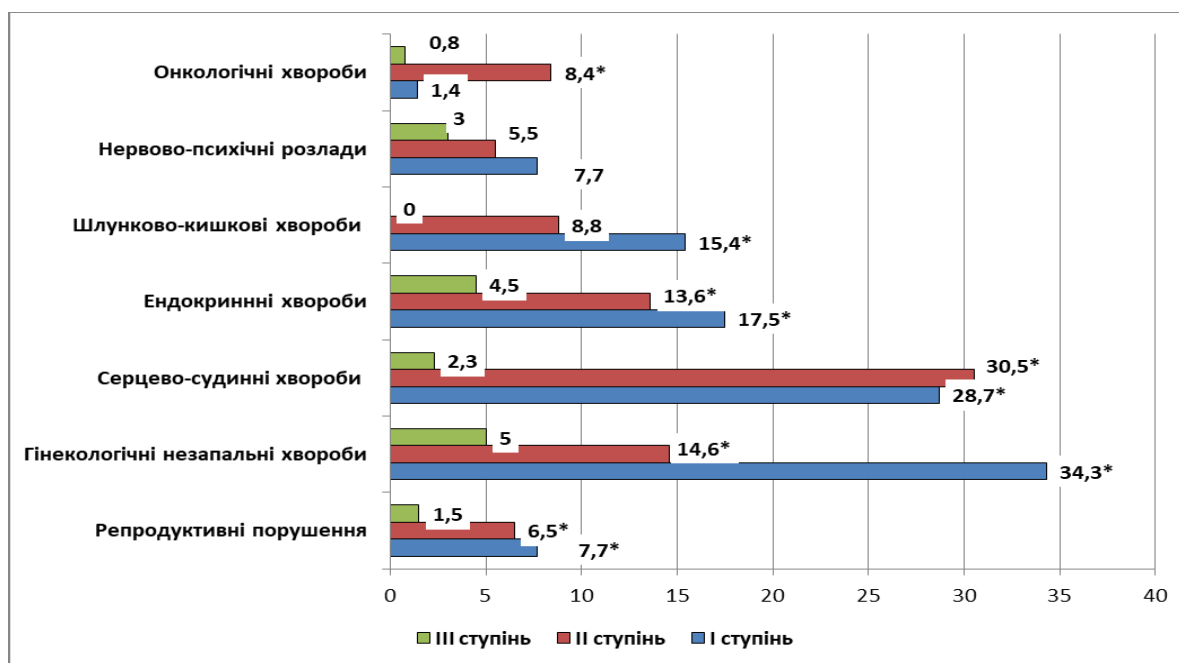
Показник	Сім'ї дівчат-підлітків						P
	ОМ, n=54			Здорові, n=30			
	n	N	$\bar{x} \pm s_d, \%$	n	N	$\bar{x} \pm s_d, \%$	
Вік матерів до 20 років на час народження дитини	54	5	9,3±3,8	30	4	13,3±6,3	>0,05
Стрес у матерів до та під час вагітності	54	14	25,9±5,9	30	1	3,3±3,3	<0,001
Шкідливі звички у матерів до та під час вагітності	54	16	29,6±6,1	30	1	3,3±3,3	<0,001
Шкідливі умови праці у батьків до настання вагітності у матерів дівчаток	54	10	9,3±3,8	30	11	18,3±6,9	>0,05
Патологічний перебіг вагітності у матерів	54	20	37,0±6,5	30	13	43,3±9,2	>0,05
Загроза переривання вагітності	54	17	31,5±6,2	30	1	3,3±3,3	<0,001
Патологічні пологи у матерів дівчаток	54	20	37,0 ± 6,5	30	5	16,7±6,9	<0,05
Народження дівчинки з дистрес-синдромом	54	4	7,4±3,4	30	2	6,7±4,6	>0,05
Грудне вигодування дівчинки	54	30	55,6±6,7	30	25	83,3±6,9	<0,01
Штучне вигодування дівчинки	54	21	38,9±6,6	30	4	13,3±6,3	<0,001
Стрес у дівчинки вдома	54	22	40,7±5,9	30	29	26,7±3,3	<0,01
Травмування дівчинки, в тому числі й закриті ЧМТ	54	21	38,9±6,6	30	1	3,3±2,2	<0,01
Використання гаджетів та інтернету від 6 до 10 годин	54	30	55,6±6,7	30	5	16,7±6,9	<0,001

Примітки: n – загальне число родичів, N – число родичів з патологією, $\bar{x} \pm s_d, \%$ – середнє значення та помилка середньої, P – достовірність відмінностей.

1.4 Зіставлення частоти неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з олігоменореєю, що коморбідна з психопатологією, з сім'ями здорових дівчат-однолітків

Спадкову схильність до репродуктивних порушень виявлено у 26 (48,2 %) сім'ях; до гінекологічних незапальних хвороб – у 36 (66,7 %) сім'ях; до хвороб з боку нервової системи – у 20 (37,0 %) сім'ях дівчат з ОМ.

Порівняльний аналіз частоти неінфекційних захворювань серед родичів першого, другого та третього ступенів спорідненості дівчат з ОМ свідчив про збільшення частоти репродуктивних порушень у родичів першого ($p < 0,05$) та другого ($p < 0,05$) ступенів спорідненості порівняно з родичами третього ступеня спорідненості; гінекологічних незапальних захворювань у родичів першого ступеня спорідненості порівняно з родичами другого ($p < 0,01$) та третього ($p < 0,001$) ступенів спорідненості (рис. 1.1).



Примітка. * – достовірність відмінностей між частотою неінфекційних хвороб у родичів трьох ступенів спорідненості.

Рис. 1.1 – Частота неінфекційних захворювань серед родичів першого, другого та третього ступенів спорідненості дівчат з ОМ, %

Ендокринні та шлунково-кишкові хвороби частіше визначалися у родичів першого ($p < 0,001$) та другого ($p < 0,001$) ступенів спорідненості порівняно з їх частотою у родичів третього ступеня спорідненості. Онкологічні хвороби переважали у родичів другого та третього ступенів спорідненості порівняно з частотою у родичів першого ($p < 0,001$) та третього ($p < 0,001$) ступенів спорідненості. Нервово-психічні розлади визначалися практично з однаковою частотою у родичів трьох ступенів спорідненості.

Дослідження частоти неінфекційних хвороб у сім'ях дівчат з олігоменореєю, що коморбідна з психопатологією, свідчило про збільшення частоти порушень репродуктивної системи та гінекологічних незапальних хвороб при порівнянні з їх частотою у сім'ях здорових дівчат-однолітків (табл.1.5).

Нервово-психічні розлади та шлунково-кишкові хвороби частіше реєструвалися у родичів здорових дівчат, в той час як ендокринні, серцево-судинні та онкологічні хвороби виявлялися з однаковою частотою у групах порівняння.

Отже, на підставі проведеного генеалогічного аналізу виявлено сімейне накопичення порушень репродуктивної системи та гінекологічних незапальних хвороб у родичів дівчат із ОМ порівняно з їх частотою у родичів здорових дівчат.

Таблиця 1.5

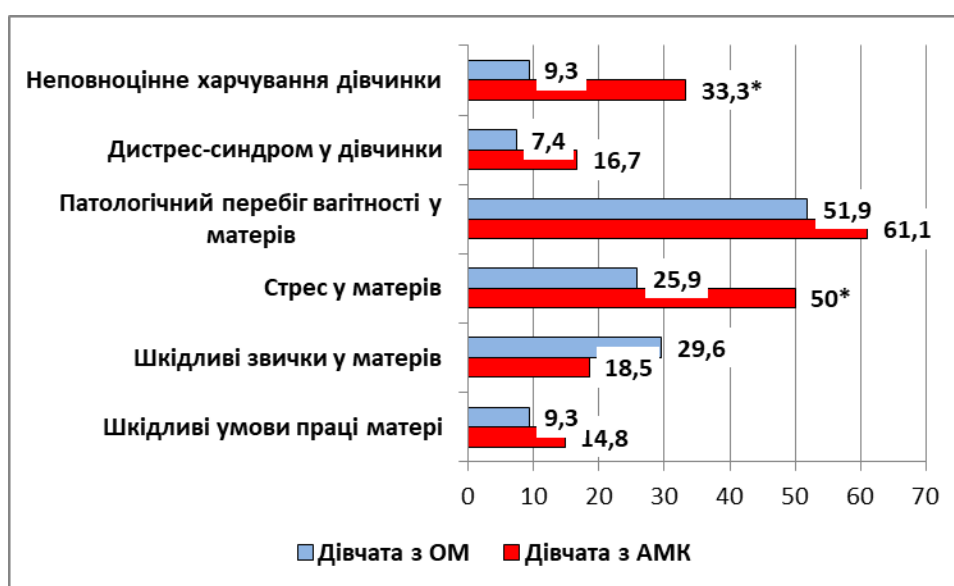
Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів трьох ступенів спорідненості дівчат з ОМ, що коморбідна з психопатологією, з родичами здорових дівчат-підлітків

Патологія, що зустрічалась у родичів обстежених дівчат	Родичі		P
	дівчат із ОМ, n=584	здорових дівчат, n=301	
	\bar{x} , %	\bar{x} , %	
Порушення репродуктивної системи	5,7	2,3	<0,01
Нервово-психічні розлади	5,5	13,4	<0,001
Серцево-судинні хвороби	23,6	20,1	>0,05
Ендокринні хвороби	12,5	9,4	>0,05
Шлунково-кишкові хвороби	8,4	13,4	<0,05
Онкологічні хвороби	4,9	4,4	>0,05
Патологія, що зустрічалась у родичок обстежених дівчат	Родичі		P
	дівчат із ОМ, n=235	здорових дівчат, n=160	
	\bar{x} , %	\bar{x} , %	
Гінекологічні незапальні хвороби	19,5	5,6	<0,001

Примітки: n – загальне число родичів трьох ступенів спорідненості; \bar{x} , % – середня частота хвороби; P – відмінності за t – критерієм між родичами трьох ступенів спорідненості хворих із ОМ та здорових дівчат.

1.5 Порівняння частоти середовищних та спадкових факторів у дівчат аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією

Зіставлення частоти чинників середовища в сім'ях дівчат з АМК та олігоменореєю дозволило визначити, що стрес до настання та в період вагітності частіше мали матері дівчат з АМК, в той час як шкідливі звички в 1,6 рази частіше визначалися у матерів дівчат з ОМ (рис.1.2).



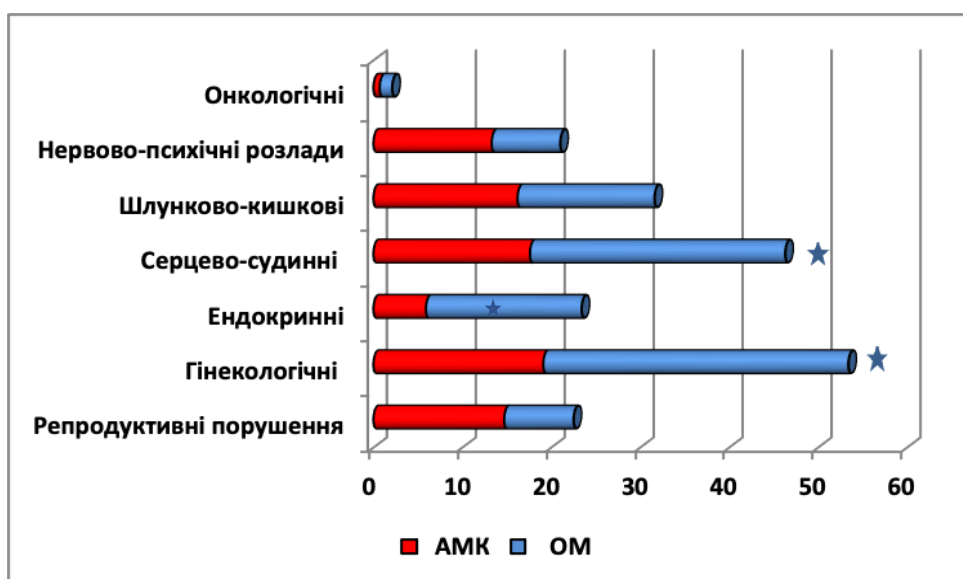
Примітка. Достовірність розбіжностей між групами порівняння: * –
 $p < 0,05$

Рис. 1.2 – Частота чинників середовища у сім'ях дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією, %

Народження дівчинки з дистрес-синдромом в 2,3 рази частіше спостерігалось у дівчат з АМК, як і неповноцінне, незбалансоване харчування (зі слів батьків) ($p < 0,05$). Інші чинники середовища визначалися з однаковою частотою в групах дівчат з АМК та ОМ.

Аналізуючи число сімей хворих дівчат, в яких реєструвалася спадкова обтяженість щодо репродуктивних порушень (55,6 % проти 48,1 %) та патології нервової системи (44,4 % проти 47,0 %), виявили їх однакову частоту у родинах дівчат з АМК та ОМ. Достовірні розбіжності встановлено у частоті спадкової схильності до гінекологічних запальних хвороб, яка частіше визначалась у родинах дівчат з ОМ (66,7 % проти 44,4 %, $p < 0,05$).

Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів першого ступеня спорідненості дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, свідчило про наявність достовірних відмінностей у частоті ендокринної (5,9 % при АМК проти 17,5 % при ОМ, $p < 0,01$), серцево-судинної (17,6 % при АМК проти 28,7 % при ОМ, $p < 0,05$) та гінекологічної запальної (19,1 % при АМК проти 34,3 % при ОМ, $p < 0,05$) патології (рис. 1.3).



Примітка. * – достовірність відмінностей між групами порівняння.

Рис.1.3 – Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів першого ступеня спорідненості дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією %

Серед родичів першого ступеня спорідненості гінекологічні незапальні хвороби частіше діагностувалися у матерів дівчат з ОМ (42,6 % у матерів з ОМ проти 19,1 % у матерів дівчат з АМК, $p < 0,01$); серед ендокринної патології – у батьків дівчат з ОМ (22,2 % у татусів з ОМ проти 5,6 % татусів з АМК, $p < 0,01$); серед серцево-судинної патології – у матерів дівчат з ОМ (31,5 % у матерів з ОМ проти 14,8 % у матерів дівчат з АМК, $p < 0,05$).

Отже, серед неінфекційних хвороб, які реєструвалися у родичів першого ступеня спорідненості дівчат з ОМ, превалювали серцево-судинні (серцево-судинна недостатність, інфаркти, інсульти тощо), ендокринні (цукровий діабет 2 типу, патологія щитовидної залози, ожиріння) та гінекологічні незапальні захворювання (порушення менструального циклу, зокрема олігоменорея, затримка статевого розвитку, аномальні маткові кровотечі) при порівнянні з їх частотою у родичів дівчат з АМК.

У родичів другого ступеня спорідненості частота всіх неінфекційних хвороб виявлялася з однаковою частотою серед різних категорій родичів в обох групах порівняння (рис.1.4).

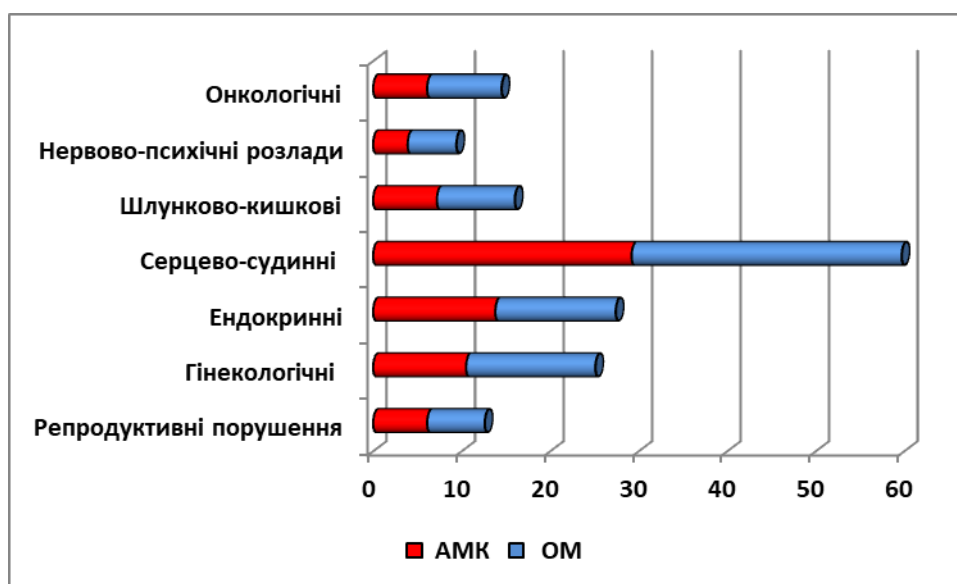
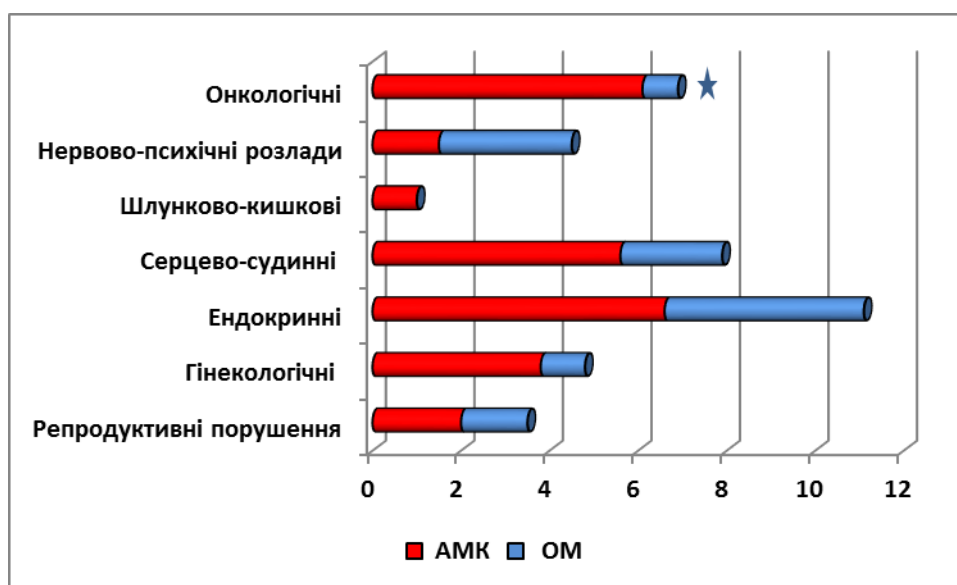


Рис.1.4 – Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів другого ступеня спорідненості дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, %

У родичів третього ступеня спорідненості достовірні відмінності встановлено у частоті онкологічних хвороб (легенів, горлянки, простати у родичів-чоловіків) дівчат з АМК порівняно з родичами дівчат з ОМ (кишечника, легенів, нирок, шкіри у родичів-чоловіків) (рис. 1.5), причому більша частота онкопатології визначалася у прадідусів (45,0 % у прадідусів дівчат з АМК проти 0,0 % у прадідусів дівчат з ОМ, $p < 0,001$) хворих дівчат з АМК.



Примітка. * – достовірність відмінностей між групами порівняння.

Рис.1.5 – Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів третього ступеня спорідненості дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, %

Співставлення загальної частоти неінфекційних хвороб в групах родичів дівчат з АМК та ОМ свідчило про відсутність достовірних відмінностей в групах порівняння (табл. 1.6).

Таблиця 1.6

Порівняння частоти неінфекційних захворювань у родичів трьох ступенів спорідненості дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією

Патологія, що зустрічалась у родичів обстежених дівчат	Родичі дівчат із		P
	АМК, n=709	ОМ, n=584	
	\bar{x} , %	\bar{x} , %	
Порушення репродуктивної системи	6,63	5,65	>0,05
Нервово-психічні розлади	5,08	5,48	>0,05
Серцево-судинні хвороби	20,45	23,63	>0,05
Ендокринні хвороби	10,29	12,5	>0,05
Шлунково-кишкові хвороби	7,19	8,39	>0,05
Онкологічні хвороби	5,08	4,96	>0,05
Патологія, що зустрічалась у родичок дівчат	Родичі дівчат із		P
	АМК, n=364	ОМ, n=241	
	\bar{x} , %	\bar{x} , %	
Гінекологічні запальні хвороби	10,16	19,50	>0,05

Примітки: n – загальне число родичів трьох ступенів спорідненості в сім'ях; \bar{x} , % – середня частота; P – відмінності за t – критерієм між групами порівняння.

Таким чином, аналізуючи частоту неінфекційних хвороб серед різних категорій родичів першого, другого, третього ступенів спорідненості дівчат з АМК та ОМ, виявили більшу частоту серцево-судинних, ендокринних та гінекологічних запальних хвороб у родичів першого ступеня спорідненості дівчат з ОМ. А онкологічні хвороби превалювали у родичів третього ступеня спорідненості дівчат з АМК. При цьому загальна частота неінфекційних хвороб в сім'ях хворих дівчат обох груп спостереження не мала достовірних відмінностей.

2. ЦИТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ЩО КОМОРБІДНІ З ПСИХОПАТОЛОГІЄЮ, ТА ЗДОРОВИХ ДІВЧАТ-ОДНОЛІТКІВ

2.1 Цитогенетичні особливості в лімфоцитах крові дівчат з порушеннями менструальної функції, що коморбідні з психопатологією, та здорових дівчат-однолітків

Дослідження стану хромосомного апарату у дівчат з розладами менструальної функції й дотепер залишається одним із питань, яке потребує глибокого вивчення [129,130]. Це обумовлено тим, що важливу роль в формуванні порушень статевої системи жіночого організму відіграють ушкодження хромосомного апарату, які можуть бути підставою для виникнення порушень імунної системи, розвитку канцерогенезу, зниження тривалості життя, причому ступінь хромосомного дисбалансу корелює з тяжкістю цих порушень [131]. Антропогенне забруднення природного та виробничого середовища різними генотоксичними агентами призводить до зростання інтенсивності мутагенезу в соматичних та статевих клітинах людини і, таким чином, до генетичної нестабільності, проявом якої на цитогенетичному рівні є зростання частоти хромосомних порушень, а результатом – підвищення частоти патології з мутаційною компонентою [132]. Відомо про вагомий вплив на формування структурних аберацій хромосом таких чинників, як температура, ультрафіолетове випромінювання, радіація, хімічні сполуки, окремі лікарські препарати та фактори біологічної природи [133]. Треба враховувати й епігенетичні (метилування ДНК) причини хромосомної нестабільності у людини, яка може виникати внаслідок зниження активності геномпротекторних систем і підвищення інтенсивності процесів ендомутагенезу за рахунок збільшеної генерації метаболітів-ендомутагенів під впливом патологічного процесу, що розвивається [134].

Аналіз цитогенетичних показників у дівчат з порушеннями менструальної функції свідчив про суттєве підвищення загального рівня хромосомних ушкоджень порівняно з їх частотою у здорових дівчат [135]. В той же час аналіз стану хромосомного апарату у дівчат з порушеннями менструальної функції, що коморбідні з психопатологією, потребують глибокого вивчення, що й обумовило необхідність проведення цитогенетичних досліджень у цього контингенту дівчат.

Цитогенетичний аналіз, проведений у дівчат трьох груп порівняння (хворих із АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, і здорових дівчат), дозволив встановити, що каріотип відповідав нормальному жіночому – 46,XX, тобто у всіх обстежених дівчат анеуплоїдний каріотип не діагностовано. В той же час у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) обстежених осіб виявлено хромосомні аберації (ХА), загальний рівень яких у дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, в 3,6 та 4,9 разів відповідно перевищував такий у здорових дівчат (5,50 % та 7,82 % проти 1,69 %, $p < 0,001$) (табл. 2.1).

Частота аберацій хромосомного типу виявлялися практично з однаковою частотою як в лімфоцитах крові хворих із АМК та ОМ, так і здорових дівчат. Вони були представлені переважно парними ацентричними фрагментами та в поодиноких випадках – дицентричними хромосомами, які відносяться до нестабільних хромосомних аберацій.

Аберації хроматидного типу визначалися частіше в ЛПК дівчат із АМК та ОМ порівняно з їх частотою у здорових дівчат-однолітків (3,93 % та 5,47 % проти 0,75 %, $p < 0,001$) за рахунок збільшення числа одиночних ацентричних фрагментів (3,80 % та 5,35 % проти 0,69 %, $p < 0,001$).

Формування порушень хромосомного апарату обумовлено не тільки надмірною активністю або дефектом окремих генів, а передусім порушеннями регуляції активності генів під час ембріонального розвитку. Геномні порушення були надані переважно поліплоїдними клітинами, частота яких виявлялася з однаковою частотою в групах порівняння.

Таблиця 2.1

Порівняння частоти порушень хромосом у лімфоцитах крові дівчат із АМК (n=16), ОМ (n=14) із супутньою патологією з психопатологією і здорових дівчат-однолітків (n=16), %

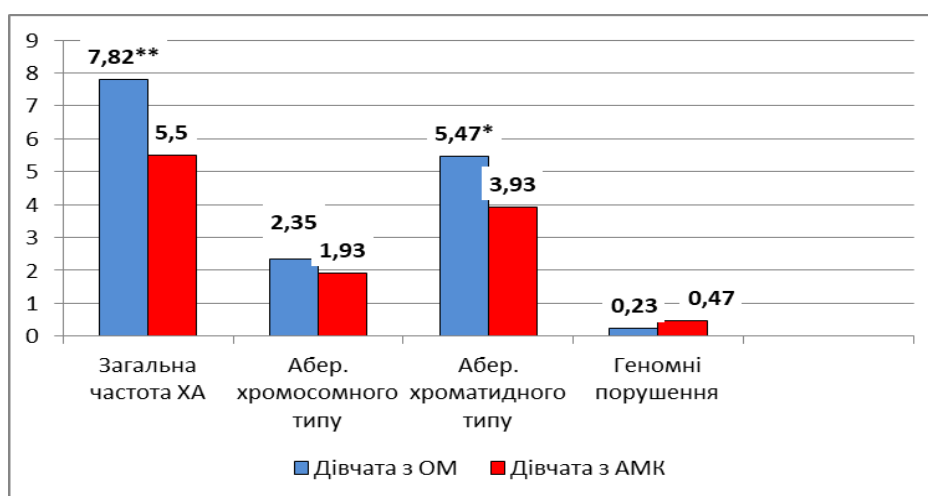
Цитогенетичні показники	Дівчата			P ₁	P ₂
	АМК (n=1600)	ОМ (n=1700)	Здорові (n=1600)		
Загальний рівень хромосомних аберацій	5,50	7,82	1,69	<0,001	<0,001
Аберації хромосомного типу	1,93	2,35	0,94	>0,05	>0,05
Парні ацентричні фрагменти	1,93	2,29	0,88	>0,05	>0,05
Дицентричні хромосоми	0,00	0,06	0,06	>0,05	>0,05
Аберації хроматидного типу	3,93	5,47	0,75	<0,001	<0,001
Одиночні ацентричні фрагменти	3,80	5,35	0,69	<0,001	<0,001
Хроматидно-ізохроматидні обміни	0,13	0,12	0,06	>0,05	>0,05
Геномні порушення	0,47	0,24	0,19	>0,05	>0,05
Поліплоїдні клітини	0,33	0,12	0,19	>0,05	>0,05
Клітини з ендоредуплікацією	0,07	0,00	0,00	>0,05	>0,05
Передчасне розходження центромер	0,07	0,12	0,00	>0,05	>0,05
Примітки: n – загальна кількість метафазних пластинок; P ₁ – достовірність розбіжностей між частотою ХА у хворих з АМК та здорових дівчат; P ₂ – між хворими з ОМ та здоровими дівчатами.					

Слід відзначити, що явище поліплоїдії та передчасного розходження хромосом є закономірною реакцією організму у відповідь на екзогенне та ендогенне ушкодження ДНК, а також може бути як елемент генетичної програми, пов'язаної з процесами тканинної диференціації, онкогенетичної

трансформації та загибелі клітини [136]. Поліплоїдні клітини в організмі можуть виникати внаслідок змін в ахроматиновому апараті клітини, коли відбуваються пошкодження скорочувальної функції ниток веретена; втрата полярності в клітині, що ділиться; стан центромер та центріолей, це може бути пов'язано зі змінами загального фізіологічного стану клітини або внаслідок впливу мутагенних речовин на веретено поділу [132]. Клітини з ендоредуплікацією виявлялися лише у дівчат з АМК; а передчасне розходження центромер – в ЛПК хворих дівчат обох груп за повної відсутності цих порушень в лімфоцитах крові здорових дівчат-однолітків.

2.2. Зіставлення частоти цитогенетичних порушень в лімфоцитах крові дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією

При порівнянні частоти хромосомних порушень в групах дівчат з АМК та ОМ, що супроводжувалися нервово-психічними розладами, визначено суттєве переважання як загального рівня хромосомних ушкоджень (7,82 % у дівчат з ОМ проти 5,50 % у дівчат з АМК, $p < 0,01$), так і аберацій хроматидного типу у дівчат з ОМ (5,47 % у дівчат з ОМ проти 3,93 % у дівчат з АМК, $p < 0,05$) (рис. 2.1).



Примітка. Достовірність відмінностей: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рис. 2.1 – Частота хромосомних аномалій в лімфоцитах крові дівчат з АМК і ОМ, що коморбідні з психопатологією, %

Аберації хроматидного типу, які виникають після реплікації хромосом в фазах S і G₂ і зачіпають структуру однієї з хроматид, були представлені одиночними ацентричними фрагментами (5,35 % у дівчат з ОМ проти 3,80 % у дівчат з АМК, $p < 0,05$). Хроматидно-ізохроматидні обміни виявлялися в обох групах хворих дівчат з однаковою частотою (0,11 % проти 0,13 % відповідно).

Обговорюючи причини формування хромосомних аномалій в лімфоцитах крові хворих, можна констатувати, що їх поява обумовлена помилкою в поділі клітини на стадії мітозу або мейозу, яка може виникнути в будь-який період розвитку (пренатальний, постнатальний або передімплантаційний) [137]. Аберації хромосомного типу виникають на пресинтетичній стадії – G₁, коли хромосома представлена у вигляді однієї нитки, причому їхня частота в групах порівняння не відрізнялась (2,35 % у дівчат з ОМ проти 1,93 % у дівчат з АМК, $p > 0,05$). Серед нестабільних аберацій хромосомного типу найчастіше реєструвалися парні ацентричні фрагменти (2,29 % проти 1,93 % відповідно, $p > 0,05$). Також у дівчат з ОМ у поодиноких випадках реєструвалися дицентричні хромосоми (0,06 % проти 0,00 % відповідно, $p > 0,05$).

Отже, на підставі порівняльного цитогенетичного аналізу, проведеного в групах хворих дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, визначено збільшення загальної частоти хромосомних пошкоджень та аберацій хромосомного типу в лімфоцитах крові дівчат з ОМ, що вказує на більшу враженість їх хромосомного апарату.

Резюме до розділу 1.

У сім'ях дівчат з АМК, що коморбідні з психопатологією, виявлено негативні чинники: шкідливі звички і стрес у матерів до та під час вагітності, патологічний перебіг вагітності у матері за рахунок загрози її переривання, штучне вигодування дівчинки, стрес вдома та травмування хворої, тривале

використання гаджетів та інтернету та їх вплив на психічний стан дівчинки (з 6 до 10 годин) при порівнянні з сім'ями здорових дівчат.

Спадкова схильність до репродуктивних порушень реєструвалася в 55,6 % сім'ях, до гінекологічних незапальних хвороб – у 46,3 % сім'ях, до розладів нервової системи – у 44,4 % сім'ях дівчат з АМК.

У родинях дівчат з АМК, що коморбідні з психопатологією, виявлено сімейне накопичення порушень репродуктивної системи, в той час шлунково-кишкові та нервові хвороби частіше діагностувалися у родичів здорових дівчат.

Серед чинників середовища у сім'ях дівчат з ОМ, що коморбідна патології з боку психічної сфери, визначалися стрес та шкідливі звички до та під час вагітності матерів, загроза переривання вагітності та патологічні пологи у матерів, штучне вигодування та стрес у хворої дівчинки, травми та тривале використання гаджетів.

Встановлено спадкову схильність до репродуктивних порушень у 48,2 % сімей; до гінекологічних незапальних хвороб – у 66,7 % сімей; до патології нервової системи – у 37,0 % сімей дівчат з ОМ.

У родинях дівчат з ОМ, що коморбідні з психопатологією, виявлено більшу частоту серцево-судинних, ендокринних та гінекологічних незапальних хвороб серед родичів першого ступеня спорідненості порівняно з частотою цих захворювань у родичів дівчат з АМК, а також превалювання онкологічних хвороб у родичів третього ступеня спорідненості дівчат з АМК порівняно з частотою цих захворювань у родичів дівчат з ОМ

У сім'ях дівчат з АМК при порівнянні з сім'ями дівчат з ОМ, що коморбідні з психопатологією, переважав стрес до настання та в період вагітності матерів, а у дівчат реєструвалося неповноцінне, незбалансоване харчування.

Рівень хромосомних порушень у дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, перевищував в 3,6 та 4,9 разів рівень хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові здорових дівчат за рахунок аберацій хроматидного типу.

Порівняння рівня хромосомних порушень в лімфоцитах крові хворих дівчат з АМК та ОМ, що коморбідні з психопатологією, виявило збільшення

загальної частоти хромосомних пошкоджень та аберацій хромосомного типу в лімфоцитах крові дівчат з ОМ, що свідчить про більшу враженість їх хромосомного апарату.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 1 розділу:

1. Багацкая Н.В., Дынник В.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков: наследственные и средовые факторы риска. *Georgian Medical News*. 2021; 10 (319): 36-41.

2. Bagatska N.V., Havenko H.A., Evaluation of chromosomal instability in girls with menstrual disorders which are comorbid with nervous system disorders. The 9th International scientific and practical conference “Scientific research in the modern world” (June 28-30, 2023). Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2023. 416 p.; 20-24. *URL:* <https://sci-conf.com.ua/ix-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-research-in-the-modern-world-28-30-06-2023-toronto-kanada-arhiv/>.

3. Багацька Н.В., Левенець С.О., Нефідова В.Є., Гавенко Г.О., Дружиніна А.Є. Аналіз родоводів у сім'ях дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): науково-практ. конф. з міжн. участю. Х., 27-28 лютого 2020 р. 2020: 28-29.

4. Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Гавенко Г.О. Аналіз родоводів у сім'ях дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції, що супроводжуються психоневрологічними розладами. Фізіологія, валеологія, медицина: Сучасний стан та перспективи розвитку»: науково-практ. конф. з міжн. участю. Х., 6 квітня 2021 р. 2021: 29-30.

5. Гавенко Г.О., Багацька Н.В., Диннік В.О. Обтяжений сімейний анамнез як фактор ризику формування аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник: 2021; 2: 72-73

РОЗДІЛ 2.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ

2.1 Частота та характер розладів психічної сфери у пацієнток з аномальними матковими кровотечами і олігоменореєю

На сьогоднішній день менструації розглядаються не відокремлено, а в контексті з фізичним, психічним, соціальним благополуччям. Менструальне та психічне здоров'я формують тісні стосунки, які недооцінюються в наукових дослідженнях, клінічній практиці та соціальній політиці. Час першої менструації (менархе), фізичні, когнітивні та соціальні зміни можуть впливати на образ тіла та самооцінку, а більш ранній вік менархе асоціюється з вищим ризиком депресії в пізньому підлітковому віці [138,139,140]. Менструальний цикл характеризується різними гормональними змінами, які мають безпосередній зв'язок з психічними та фізичними станами. Менструації є одним із найбільш важливих переживань підлітків у період статевого дозрівання, його порушення можуть викликати безліч проблем на різних етапах репродуктивного життя [141,142].

На підставі даних клінічного обстеження дівчат з розладами менструального циклу, виявлена широка поширеність психічних порушень, а саме: невротичні розлади - неврастенія, соматоформна вегетативна дисфункція, депресивні і тривожно-депресивні розлади.

Розподіл хворих дівчат з порушеннями менструальної функції, в залежності від виявлення психічної патології представлено в табл. 1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих дівчат порушеннями менструальної функції, що мали психічні розлади

Групи хворих	Усього го N	Без психічної патології	%	З психічними розладами	%
Усього	150	45	30,0±3,75	105	70,0±3,75
ОМ	75	20	26,67±5,14	55	73,3±5,14
АМК	75	25	33,3±5,48	50	66,66±5,48

Таким чином, як представлено в таблиці, серед дівчат з гінекологічною патологією більшість мала психічні розлади різної ступені вираженості. За нозологічною патологією дівчата розподілялися наступним чином (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих дівчат з порушеннями менструальної функції, що мали психічні розлади

Групи хворих	Без психічної патології	Усього	Невротичні розлади	%	Депресивні розлади	%
ОМ	20	26,67±5,14	34	45,3±5,78	21	28,0±5,22
АМК	25	33,33±5,48	32	42,66±5,75	18	24,0±4,96

Серед 150 дівчат, що мали розлади менструальної функції виділено 2 нозологічні групи (за наявністю психопатологічних проявів): з них із невротичними розладами - що склали першу групу, та з депресивними розладами невротичного регістру (друга група). Біля третини пацієнток як з АМК, так і ОМ не мали відхилень в психічній сфері.

При аналізі характеру психотравми було встановлено, що в розвитку невротичних розладів у групі дівчат підлітків важливе значення мають як гострі, так і хронічні психотравмуючі ситуації. Найбільша питома вага в структурі

психогенній, як у дівчат з ОМ так і з АМК, мали такі показники: гострий тип конфлікту – розрив емоційного зв'язку з близьким оточенням, сімейний конфлікт (47,8 і 43,3 %, відповідно), хронічний тип конфлікту у вигляді відторгнення в середовищі однолітків – "ізгой, феномен "білої ворони" (52,2 % і 56,6 %, відповідно).

Більше половини пацієток в групах з ОМ та АМК мали тривалість розладів психоемоційної сфери на рівні захворювання більше одного року (78,2% і 76,6 %, відповідно).

Спрямованість конфлікту мала міжособистісний характер більш ніж у половини досліджуваних (67,6 % у групі з ОМ і 60,0 % у групі з АМК). Внутрішньоособистісний тип конфлікту достовірно частіше був відмічений у дівчат з ОМ (15,6 %), в порівнянні з групою АМК (9,8 %).

Більш ніж у половини обстежуваних дівчат без достовірних відмінностей виявлений несприятливий тип мікросоціального оточення.

Серед психічних симптомів, що характеризують невротичні розлади у дівчат підлітків, виділено дративливість, напруженість, втомлюваність. Показник астенії в обох групах дівчат (при ОМ та АМК) становив 100,0 %, головний біль (96,0 %), порушення сну (96,8 %), соматичні скарги (87,2 %), когнітивні порушення (63,0 %), тривога (60,4 %), зниження мотивації до навчання (40,8 %), психічна втомлюваність (42,4 %), агресія (36,8 %), зниження енергії (33,6 %). Рідше реєструвалася - нудьга (29,6 %), фобії (28,8 %), погіршенням працездатності (28,0 %), зниженням самооцінки (28,0 %), порушенням апетиту (27,2 %), вегетативні порушення (24,4 %), апатією (23,2 %), відчуттям провини (24,8 %), втратою відчуття задоволення (23,4 %).

Синдроми нервової анорексії та девіантної поведінки не реєструвалися.

Як в групі з ОМ, так і в групі з АМК домінував хронічний конфлікт (95,5% і 90,0 %, відповідно) з внутрішньо-особистісною спрямованістю (81,8 % і 85,0 %, відповідно). У всіх дівчат-підлітків було виділено тотальне порушення особової самоідентифікації і формування в умовах хронічного невротичного розладу

патологічних механізмів психологічного самозахисту. Всі вище перелічені чинники достовірних відмінностей серед дівчат з ОМ та АМК по групах не мали.

Певні клінічні прояви у обстежуваних дівчат обох груп мали розлади сну. Серед пресомнічних розладів домінували труднощі засинання з елементами тривоги. Серед інтрасомнічних – поверхневий сон, сноговоріння, рідко - сноходіння, бруксизм.

Вісцеро-вегетативні прояви невротичних розладів у вигляді іпохондричного симптомокомплексу в обох групах мали слабовиражені прояви і виявлялися у всіх системах - кардіоваскулярної, респіраторної, гастроінтестинальної.

Маніфестація невротичного захворювання реєструвалася переважно в старшому (14–18 років) підлітковому віці як при ОМ (60,7 %), так і при АМК (56,0 %). Достовірних відмінностей по групах залежно від віку маніфестації захворювання не виявлено.

Дослідженням встановлено що в групі дівчат з розладами менструальної функції, у яких виявили депресивний розлад реєструвалися наступні психічні симптоми: зниження настрою, апатія, зниження когнітивних функцій, дратівливість (100,0 %), тривога (87,5 %). Напруженість, як константна ознака тривоги й порушеного психологічного гомеостазу реєструвалася в 100,0 %. Істотними були диссомнічні розлади: пресомнічні розлади - 66,7 %, інтрасомнічні розлади - 73,0 %. У структурі депресивних станів у даної категорії пацієнтів виділені тривожний, астеничний, астено-тривожний і тривожно-тужливий варіанти депресивних розладів.

Дослідженнями встановлено, що показники клінічного симптому "зниження фону настрою" мали 100,0 % хворих. Аналогічні тенденції спостерігались і відносно показників тривоги і внутрішньої напруженості, що формують депресивний психогенний розлад у дівчат.

Отже, клініко-психопатологічний симптомокомплекс, властивий психогенному депресивному розладу, представлений переважно ознаками позитивної афективності: зниженням енергії (інтелектуальна і рухова

загальмованість у вигляді труднощів зосередження, концентрації уваги, уповільнення реакцій, інертності, втрати спонтанної активності при виконанні повсякденних обов'язків), суїцидальні думки; порушення соціального функціонування, тривога, коливання настрою.

У формуванні депресивного розладу у дівчат-підлітків з ОМ та АМК найбільш значущим був конфлікт внутрішньоособистісного характеру – комплекс неповноцінності (46,4 % і 43,3 %, відповідно). Конфлікти в зоні порушення групування з однолітками реєструвалися у однієї третини досліджуваних підлітків обох груп (35,8 % і 33,8 %, відповідно). Дисгармонійні взаємини в сім'ї у підлітків з АМК (37,2 %) реєструвалися без достовірних відмінностей з підлітками з ОМ (33,4 %).

Більшість досліджуваних дівчат з депресивним розладом мали пролонгований тип хвороби (1,5 роки), як в ОМ так і при АМК (60,7 % і 56,0 %, відповідно).

Патопсихологічні дані свідчать про порушення психологічного гомеостазу в більшості дівчат-підлітків групи з розладами менструальної функції: при ОМ середній рівень стресу відмічався у 49,4 % порівняно з 39,3 % при АМК. Високий рівень стресу простежувався у 25,8 % дівчат з ОМ та 19,7 % з АМК. Відсоток дівчат, що мали розлади менструальної функції та не мали стресу реєструвався на одному рівні - 8,9 % при ОМ та 9,2 % при АМК.

Звертає на себе увагу тенденція зростання рівня стресу у дівчат з АМК і коморбідними депресивними розладами (низький рівень 18,7 %, середній 30,1 %, високий рівень 46,6 %), у дівчат з ОМ такої тенденції не спостерігалось, показники були на одному рівні (31,8 % - 30,6 % - 31,8 % відповідно). Також, однозначним підтвердженням діагностування психопатології є виявлення наявності показників стресу частіше у дівчат, що мають порушення менструальної функції коморбідними з розладами психічної сфери порівняно з дівчатами, що не мали розладів психіки (як в групах з ОМ, так і з АМК).

При аналізі показників тесту депресії було виявлено у дівчат хворих на ОМ у домінуючої більшості (85,7 %) коефіцієнт депресії відповідав помірному

ступеню тяжкості, а у 14,3 % – вираженому. При АМК данні показники мали наступний розподіл: переважала мінімальна (31,4%) та легка (40,2%) депресія, помірна реєструвалася в 26,5% випадків, виражена ступінь депресії виявлялась в поодиноких випадках.

Проведений аналіз рівня ситуативної тривожності (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) за шкалою Ч.Д. Спілбергера в модифікації Ю.Л. Ханіна, виявив: ситуативна тривога визначалася за самооцінкою та вказувала наявний, актуальний рівень тривожного напруження дівчини. Високий рівень СТ відмічений у дівчат в 70,5 % ($p \leq 0,05$), помірний – у 21,0 % дівчат, низький – у 5,0 % дівчат. Дівчата-підлітки з високим рівнем СТ проявляли переживання, напруження, збентеження внаслідок складних ситуацій, які склалися у їх житті. Рівень особистісної тривоги відображав усталений опосередкований своїми свідомими оцінюваннями, ступінь тривожного напруження дівчини. Високий рівень ОТ відмічений у 67,4 % дівчат з ОМ, помірний рівень особистісної тривожності – у 25,8 % підлітків з ОМ, низький – у 6,4 % пацієток цієї групи хворих. Дівчата з підвищеним рівнем особистісної тривожності мали стійку індивідуальну схильність до тривоги. Зовнішні чинники різного характеру сприймалися ними як загроза їх самооцінці та самоповазі.

В групі дівчат з АМК, на відміну від підлітків з ОМ, рівень ОТ мав однаковий характер за інтенсивністю: помірний рівень особистісної тривожності – у 23,7 % дівчат з АМК, низький – у 21,4 % дівчат, високий рівень ОТ – у 14,2 % пацієток.

2.2 Клінічна характеристика перебігу порушень менструальної функції у хворих із різною психопатологією

Порушення менструального циклу в періоді статевого дозрівання є зовнішньою ознакою початкової ланки патологічного процесу, визначального неспроможність репродуктивної системи у дітородному віці. У зв'язку з цим надзвичайно важливе значення має раннє виявлення та своєчасне усунення

можливих патологічних станів і факторів в системи репродукції в дівчат підлітків.

Фізикальне обстеження з'ясувало, що середні значення зросту (табл.2.3) мали вірогідні розбіжності при порівнянні підлітків з різним типом менструальних порушень і склали $160,43 \pm 0,88$ см при АМК і $164,72 \pm 0,84$ см при ОМ ($p < 0,0005$). Аналіз в залежності від ІМТ встановив, що у дівчат з порушеннями менструальної функції тільки при нормативних коливаннях ІМТ середній показник зросту був значно вищим у підлітків з ОМ ($p < 0,006$). При надлишковій масі тіла та її дефіциті параметри росту не мали відмінностей у дівчат з різною патологією менструального циклу.

Таблиця 2.3

Середні значення зросту у дівчат з порушеннями менструального циклу з урахуванням ІМТ

Показник		Зріст, см		
Статистичний показник		n	M ± SD	Me
АМК	Всього	79	160,43±7,81	161,0*
	Фізіологічна маса тіла	42	160,19±8,09	160,5**
	Надлишкова маса тіла	22	160,43±8,36	160,75
	Дефіцит маси тіла	14	162,96±6,92	162,25
ОМ	Всього	77	164,72±7,38	164,0*
	Фізіологічна маса тіла	41	164,54±7,65	163,5**
	Надлишкова маса тіла	20	162,78±6,94	162,5
	Дефіцит маси тіла	20	162,78±6,94	162,5
Примітки * $p < 0,00005$ при порівнянні груп між собою; ** $p < 0,006$ при порівнянні груп з фізіологічною масою тіла між собою				

Співставлення параметрів зросту у дівчат з АМК і ОМ в залежності від наявності психопатології виявило, що у підлітків з ОМ показники росту при

виявлені патологічних станів з боку психічного здоров'я статистично значуще більші ніж у пацієнток з АМК (табл.2.4). У дівчаток з ОМ та АМК без наявності відхилень з боку психічного здоров'я суттєвих відмінностей в показниках зросту виявлено не було.

Таблиця 2.4

Середні значення зросту у дівчат з порушеннями менструального циклу в залежності від психопатології

Показник		Зріст, см		
Статистичний показник		n	M ± SD	Me
АМК	Без патології	24	162,92±8,43	163,5
	Невротичні розлади	33	159,35±8,51	160,5*
	Депресивні стани	18	161,36±5,92	160,0**
ОМ	Без патології	21	164,55±6,45	165,0
	Невротичні розлади	32	164,62±7,09	163,85*
	Депресивні стани	22	165,84±8,33	164,0**

Примітки: * $p < 0,04$ при порівнянні груп з невротичними розладами між собою;
 *** $p < 0,03$ при порівнянні груп з депресивними станами між собою

Встановлено, що зріст у хворих на АМК і ОМ в оптимальному діапазоні реєструвався тільки у 42,3 % (ОМ) і 42,4 % (АМК) пацієнток (рис.2.1). Для сучасних дівчат як з ОМ, так і АМК більш характерним було збільшення параметрів зросту. Високорослість визначалася у кожної 4 дівчинки з АМК і кожної 5 – з ОМ. Слід відзначити, що статистично значущих відмінностей при порівнянні питомої ваги дівчат з ОМ і АМК та різними відхиленнями зросту виявлено не було.

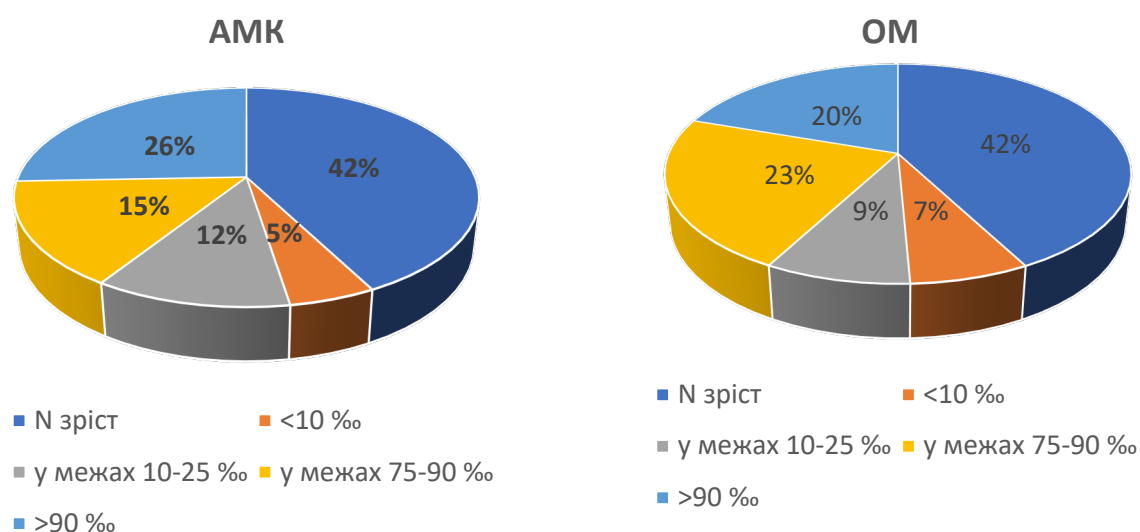


Рис. 2.1- Частота різних показників зросту у пацієток з OM та AMK

Аналіз особливостей зросту в залежності від психопатології виявив, що у дівчат без відхилень з боку психічного здоров'я оптимальні значення зросту реєструвалися частіше і у підлітків з OM це набувало вірогідної значущості (OM -68,4 % проти 34,4 % при невротичних і 31,6 % при депресії; $p_{1,2} < 0,05$).

При оцінці фізичного розвитку хворих використовували коефіцієнт ІМТ, як основного інструмента скринінгу для адекватної оцінки маси тіла.

Розрахунок ІМТ у дівчат з порушеннями менструальної функції встановив, що більше ніж в половини він був в межах фізіологічних значень (при AMK – 53,8 %; при OM – 57,7 %). Майже у третини реєструвалася надлишкова маса тіла (AMK-28,2 %; OM- 28,2 %). Недостатня або дефіцит маси тіла відзначалися у 18% дівчат з AMK і 16,9 % з OM. Суттєвих розбіжностей стосовно змін ІМТ в обидва боки у пацієток з AMK і OM не було. Співставлення розподілу хворих за індексом маси тіла в залежності від психопатології статистичних розбіжностей не виявило. Тобто хворі на AMK і OM не мали суттєвих відмінностей стосовно ІМТ, у них з однаковою частотою зустрічалися фізіологічні коливання ІМТ, його недостатність та надлишкова маса тіла.

Середні значення ІМТ склали $21,0 \pm 5,05$ при АМК і $21,63 \pm 4,17$ при ОМ (табл.2.5) і суттєво не відрізнялися. Вірогідні зміни відзначалися при порівнянні середніх показників ІМТ дівчат з надлишковою масою тіла, її дефіцитом і нормативними коливаннями між собою незалежно від типу порушень ($p < 0,00001$). Середні величини ІМТ в межах фізіологічних коливань були значно вищі у дівчат з ОМ ($p < 0,02$).

Таблиця 2.5

Середні значення ІМТ у дівчат з порушеннями менструального циклу

Показник		ІМТ, од		
Статистичний показник		n	$M \pm SD$	Me
АМК	Всього	79	$21,0 \pm 5,05$	19,4
	Фізіологічний ІМТ	41	$19,29 \pm 1,95$	19,0*
	Надлишкова маса тіла	20	$27,37 \pm 8,09$	26,15
	Дефіцит маси тіла	13	$16,44 \pm 0,96$	16,7
ОМ	Всього	76	$21,63 \pm 4,17$	20,9
	Фізіологічний ІМТ	41	$20,08 \pm 1,63$	20,3*
	Надлишкова маса тіла	20	$27,69 \pm 4,40$	26,05
	Дефіцит маси тіла	12	$16,33 \pm 0,91$	16,75

Примітка: * $p < 0,02$ при порівнянні груп між собою

Порівняння середніх значень ІМТ в залежності від наявності психопатології не виявило статистично значущих відхилень як при порівнянні дівчаток з різними типами розладів менструальної функції між собою, так і окремо всередині груп з АМК і ОМ (табл.2.6).

Таблиця 2.6

Середні значення ІМТ у дівчат з порушеннями менструального циклу в залежності від психопатології

Показник		ІМТ, од		
Статистичний показник		n	M ± SD	Me
АМК	Без патології	24	20,61±4,07	19,58
	Невротичні розлади	33	21,39±5,51	20,0
	Депресивні стани	18	20,95±5,58	19,05
ОМ	Без патології	21	21,35±4,07	20,9
	Невротичні розлади	32	20,72±3,77	20,7
	Депресивні стани	21	22,61±5,48	21,5

На теперішній час загально визнана значимість характеру статевого дозрівання в плані репродуктивного прогнозу. Визначення рівня статевого дозрівання встановило, що статевий розвиток, який відповідав паспортному, відмічався у 64,9 % хворих на АМК і вірогідно частіше у пацієток з ОМ (93,1 %; $p < 0,001$). Серед дівчаток 11-13 років прискорення темпів статевого розвитку на 2 роки і більше відзначалося у 62,6 % хворих на АМК і 30,0 % у підлітків з ОМ, що статистично значуще менше ($p < 0,01$). Відставання статевого розвитку у підлітків 14-18 років реєструвалося дещо частіше при АМК, проте не набувало статистичної значущості (10,0 % при АМК і 3,2 % при ОМ). При вивченні статевого розвитку в залежності від набутої маси тіла з'ясувалося, що при нормативних значеннях ІМТ (рис.2.2) у дівчаток з ОМ достовірно частіше ніж у пацієток з АМК відзначався статевий розвиток, який відповідав паспортному ($p < 0,05$), вірогідно рідше реєструвалося його випередження ($p < 0,05$).

Відставання статевого розвитку на 2 та більше років дещо частіше реєструвалося у хворих з АМК, проте не набувало вірогідної значущості.

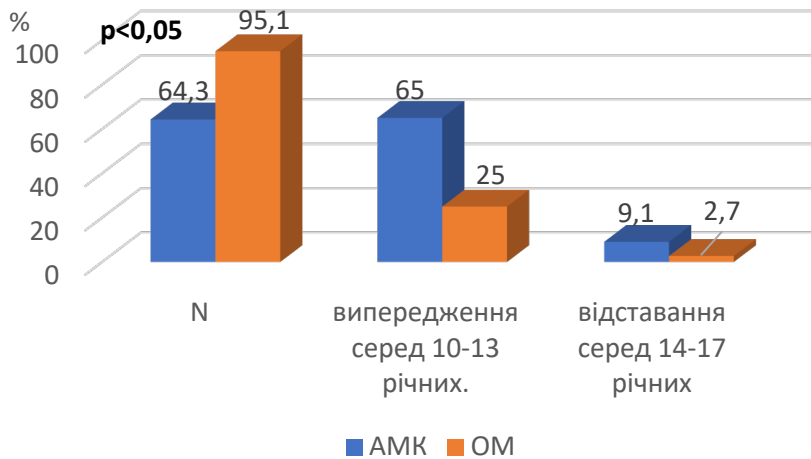


Рис.2.2- Відсоток хворих з різним статевим дозрівання при фізіологічній масі тіла

При дефіциті маси тіла картина дещо змінювалася. Статевий розвиток, який відповідав календарному з однаковою частотою реєструвався у дівчаток як з АМК, так і ОМ (рис.2.3). Випередження статевого розвитку не відмічалось, а його відставання мала кожна 8 дівчинка з ОМ і 11 з АМК.

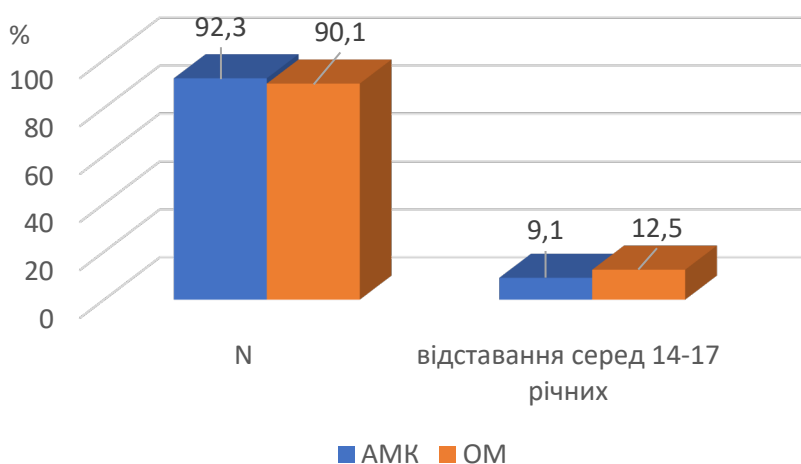


Рис.2.3 - Відсоток хворих з різним статевим дозрівання при недостатній масі тіла

Статеве дозрівання при надлишковій масі тіла (рис.2.4) характеризувалося переважанням серед дівчат з ОМ тих, хто мав статевий розвиток, який відповідав календарному ($p < 0,0001$). Випередження статевого розвитку серед 11-13 річних підлітків реєструвалося з однаковою частотою, а відставання відмічалось тільки у хворих на АМК.

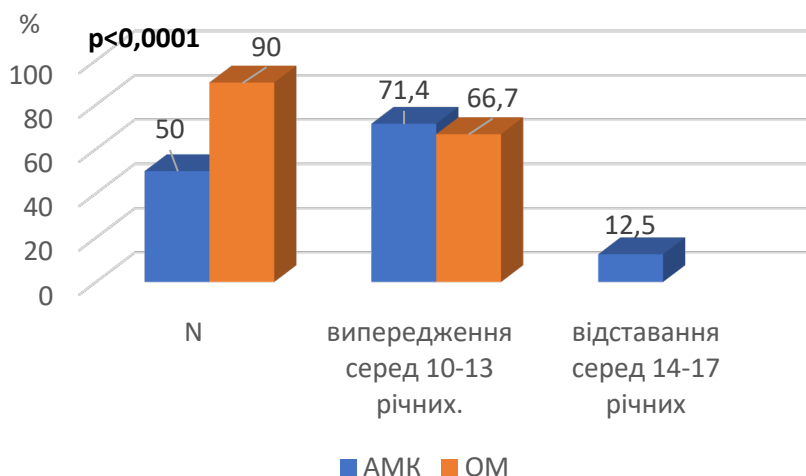


Рис.2.4 - Відсоток хворих з різним статевим дозрівання при надлишковій масі тіла

При порівнянні ступеня статевого дозрівання при патології з боку психічного реєстру встановлено, що у дівчаток з ОМ без психопатології статевий розвиток відповідав паспортному у 100 % хворих. При АМК тільки у 69,6 % пацієток статевий розвиток знаходився в межах фізіологічних коливань, у 14,3 % реєструвалося його відставання і у 55,6 % - випередження (табл.2.7).

При невротичних і депресивних станах статевий розвиток, який відповідав паспортному значно частіше реєструвався у хворих на ОМ. Випередження, навпаки, більш притаманно було для дівчат з АМК.

У пацієток з АМК по відношенню до підлітків з ОМ частіше відзначалися проблеми зі статевим дозрівання, його невідповідність паспортному віку. В них значно рідше відмічалось статеве дозрівання, яке відповідало паспортному, а ось випередження і відставання реєструвалися вірогідно частіше.

Таблиця 2.7

Особливості статевого дозрівання у хворих з порушеннями менструальної функції з урахуванням психопатології, %

Показник		Нормальний статеий розвиток	Випередження статевого розвитку серед 11-13 річних	Відставання статевого розвитку серед 14-17 річних
АМК	Без патології	69,6#	55,6	14,3
	Невротичні розлади	63,6*	62,5*	11,8
	Депресивні стани	64,7**	66,7	-
ОМ	Без патології	100#	-	-
	Невротичні розлади	93,9*	25,0*	3,8
	Депресивні стани	84,2**	40,0	7,1

Примітки: # $p < 0,00001$ при порівнянні в групах без психопатології;
 * $p < 0,05-0,01$ при порівнянні в групах з невротичними розладами;
 ** $p < 0,05$ при порівнянні в групах з депресивними розладами

Менархе – це перша менструація і подія, що символізує репродуктивну здатність та перехід від дитинства до жіночності як завершальний акорд статевого дозрівання. В той же час настання менархе асоціюється з біологічною і психологічною нестабільністю [143,144]. Середній вік менархе у дівчат з АМК був достовірно нижчим ніж у підлітків з ОМ і складав $12,06 \pm 0,12$ років при АМК і $12,78 \pm 0,13$ років при ОМ ($p < 0,0001$). Аналіз терміну менархе від ІМТ показав, що у підлітків з надлишковою масою тіла він був найбільш низьким (табл. 2.8).

Слід зазначити, що у підлітків з АМК середній вік менархе був значно меншим ніж у хворих на ОМ при всіх значеннях ІМТ.

Таблиця 2.8

Середній вік менархе у дівчат з порушеннями менструальної функції в залежності від ІМТ

Показник		Менархе, років		
Статистичний показник		n	M ± SD	Me
АМК	Всього	78	12,06±0,13	12,08*
	Фізіологічний ІМТ	42	11,99±0,15	12,0*#
	Надлишкова маса тіла	22	11,58±0,24	11,61*#
	Дефіцит маси тіла	14	13,19±0,25	13,43#
ОМ	Всього	76	12,79±0,13	13,0*
	Фізіологічний ІМТ	41	12,95±0,17	13,0*
	Надлишкова маса тіла	20	12,43±0,23	12,37*
	Дефіцит маси тіла	12	12,71±0,10	12,93*

Примітки: *p<0,0001 при порівнянні груп між собою;
#p<0,0001 при порівнянні в середині груп

Зіставлення віку менархе та індексу маси тіла дозволило встановити між ними негативну кореляційну залежність для хворих з АМК ($r=-0,32$; $p<0,004$). Пізніше за все менархе наступало у дівчаток з дефіцитом маси тіла. У пацієнок з ОМ такої залежності виявлено не було.

Середній вік менархе у підлітків з АМК не мав суттєвих відмінностей в залежності від відхилень психічної сфери (табл. 2.9). При ОМ найвищий вік дебюту менархе спостерігався при відсутності психопатології ($p<0,01$). При всіх

проявах психопатології і без неї у дівчат з ОМ початок менструацій суттєво відрізнявся від аналогічного при АМК у бік підвищення.

Таблиця 2.9

Середній вік менархе у дівчат з порушеннями менструальної функції з урахуванням психопатології

Показник		Менархе, років		
Статистичний показник		n	M ± m	Me
АМК	Без патології	24	12,43±0,21	12,66*
	Невротичні розлади	32	11,99±0,19	12,08**
	Депресивні стани	18	11,76±0,31	11,53#
ОМ	Без патології	21	13,44±0,21	13,5*a
	Невротичні розлади	32	12,60±0,22	12,45** a
	Депресивні стани	22	12,61±0,15	12,78# a

Примітки: * $p < 0,001$ при порівнянні в групах без психопатології;
 ** $p < 0,002$ при порівнянні в групах з невротичними розладами;
 # $p < 0,01$ при порівнянні в групах з депресивними розладами;
 а $p < 0,01$ при порівнянні в групі з ОМ дівчат без психопатології і з нею

У більшості дівчаток-підлітків менструації приходять у віці 12-14 років. Слід зазначити, що серед підлітків з ОМ це відбувалося вірогідно частіше (77,8% при АМК і 92,2 % при ОМ; $p < 0,004$). Однак у частини хворих перша менструація дебютувала у віці до 11 років (раннє менархе) або після 15 років (пізнє менархе).

Раннє менархе відмічалось у 21,3 % хворих на АМК і 6,5 % пацієнток з ОМ, що вірогідно рідше ($p < 0,003$). Початок менструацій після 15 років відбувався тільки у дівчат з ОМ (рис.2.5).

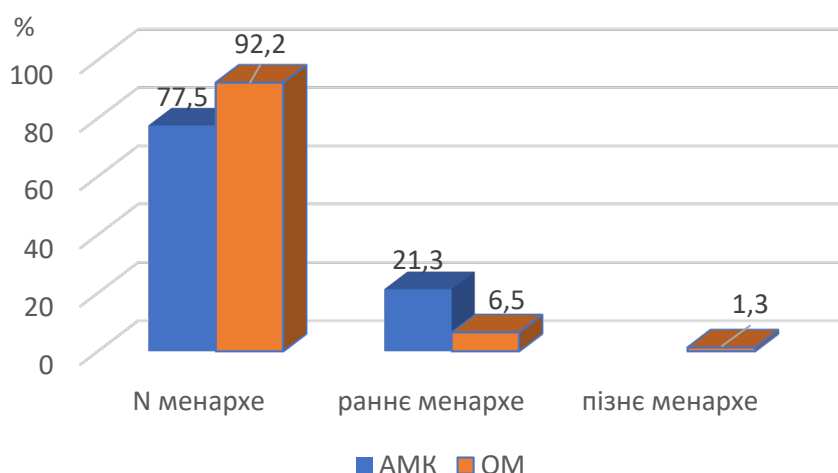


Рис.2.5- Питома вага дівчат з порушеннями менструальної функції і різним терміном дебюту менархе.

Раннє менархе значно частіше реєструвалося у дівчат з надлишковою масою тіла при АМК (36,4 % проти 16,7 % при фізіологічних коливаннях ІМТ; $p < 0,04$). У пацієток з ОМ раннє менархе відмічалось значно рідше ніж у дівчат з АМК і не мало суттєвих відмінностей в залежності від ІМТ (рис.2.6).

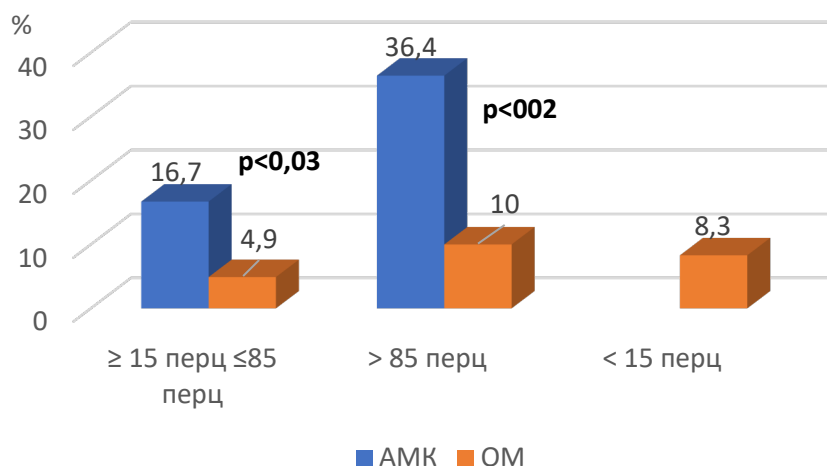


Рис.2.6- Частота раннього менархе у дівчат з АМК і ОМ з урахуванням ІМТ

Проаналізувавши дебют менархе у дівчат з розладами менструальної функції в залежності від порушень психічної сфери ми встановили, що раннє менархе було характерним для дівчат з АМК і психопатологією. Причому значно

частіше перша менструація дебютувала до 11 років у пацієток з наявністю відхилень у психічній сфері ($p < 0,02$). У хворих на ОМ раннє менархе відмічалось вірогідно рідше і було притаманним тільки для дівчат з невротичними розладами (рис.2.7). Тобто відхилення термінів настання менархе було притаманним дівчатам з АМК. У підлітків з ОМ значно частіше перша менструація припадала на вік від 12 до 14 років, що відповідає фізіологічному розвитку дівчинки.

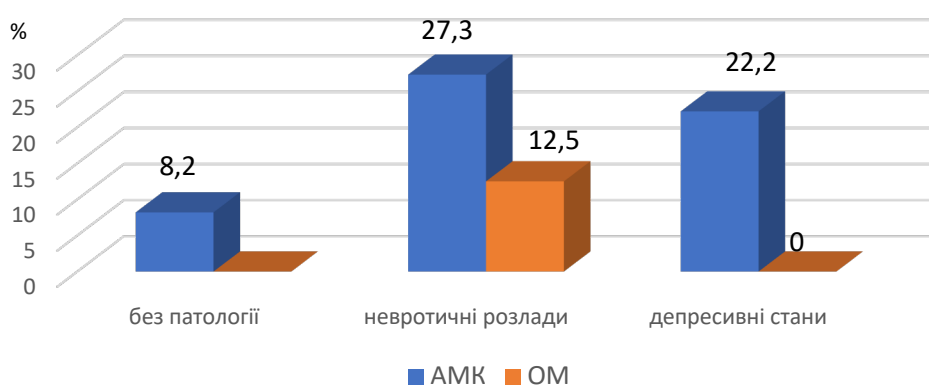


Рис.2.7 - Частота раннього менархе у дівчат з АМК і ОМ з урахуванням психопатології

В літературі є багато свідчень, що саме раннє менархе є прогностичним маркером щодо несприятливого впливу на подальше формування не тільки репродуктивного здоров'я в майбутньому, але й розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, причому збільшується відсоток смертності від них. Є свідчення що вік менархе є потенційним інструментом скринінгу жінок з ризиком несприятливих серцево-судинних подій [145,146]. Раннє менархе впливає на формування цукрового діабету 2 типу, гестаційного діабету, а також асоціюється з ризиком розвитку раку молочної залози [147,148,149,150].

При первинному огляді хворих привернула увагу наявність у частини з них клінічних проявів гіперандрогенії (ГА) - гірсутизм, *acne vulgaris*, жирова себорея, дистрофічні смуги розтягнення. Найчастіше ГА реєструвалася у хворих із надлишковою масою тіла ($p < 0,05$). Залежності від розладів психічної сфери виявлено не було.

Резюме до розділу 2

Вивчення фізичного розвитку виявило його особливості у дівчат з різними типами порушень менструальної функції. Середні показники зросту були вищими серед підлітків з ОМ по відношенню до дівчат з АМК і склали $160,43 \pm 0,88$ см при АМК і $164,72 \pm 0,84$ см при ОМ ($p < 0,0005$). Це відбувалося, в основному, за рахунок дівчат з фізіологічними параметрами ІМТ. Показники зросту в середині груп не залежали від набутої маси тіла як у хворих з АМК, так і ОМ. Аналіз в залежності від виявленої психічної патології з'ясував, що у підлітків з ОМ показники зросту при виявленні патологічних станів з боку психічного здоров'я статистично значуще більші ніж у пацієток з АМК.

Використання коефіцієнту ІМТ показало, що його коливання не мали суттєвих розбіжностей при порівнянні дівчат з ОМ та АМК.

У сучасний період загальновідомо, що важливим критерієм репродуктивного потенціалу для підлітка є досягнутий рівень статевого розвитку і його відповідність віковим нормативам. Індивідуальна оцінка ступеня статевого розвитку виявила різні рівні статевого дозрівання, які не завжди корелювали із паспортним віком.

Порівняльна характеристика статевого розвитку в групах дівчат з різним типом порушень менструальної функції встановила, що статевий розвиток, який відповідав паспортному значно частіше виявлявся у підлітків з ОМ ніж у хворих з АМК ($p < 0,001$). Прискорення темпів статевого розвитку на 2 роки і більше серед 11-13 річних підлітків відзначалося у 62,6 % хворих на АМК і статистично значуще менше у пацієток з ОМ - 30,0 % ($p < 0,01$). Ретардація статевого розвитку не мала суттєвої різниці при порівнянні хворих на АМК і ОМ. Тобто у підлітків з АМК відповідність статевого розвитку віковим параметрам була значно гіршою ніж у дівчат з ОМ. Співставлення фізичного і статевого розвитку з'ясувало, що випередження статевого дозрівання відмічалось як при фізіологічних параметрах ІМТ, так і надлишковій масі тіла і не реєструвалося при дефіциті маси тіла. Випередження статевого дозрівання мало тенденцію до збільшення при відхиленнях психічного стану. Відставання статевого розвитку більш

притаманно було для хворих з дефіцитом маси тіла. В залежності від психопатології статевий розвиток суттєво не відрізнявся і мав таку саму залежність, як при порівнянні за типом порушень.

Середній вік менархе у дівчат з АМК був статистично нижчим ніж у хворих з ОМ ($p < 0,0001$). Це простежувалося і при різному ІМТ і при наявності психопатології. Раннє менархе (до 11 років) частіше спостерігалось у хворих на АМК ніж у дівчат з ОМ ($p < 0,003$). Причому частіше це відмічалось при надлишковій масі тіла як при АМК, так і ОМ. Аналіз віку менархе від наявності психічних розладів з'ясував, що раннє менархе було притаманним хворим з АМК з невротичними і депресивними станами. У дівчат з ОМ дебют менархе до 11 років відмічався лише у хворих з невротичними розладами.

Таким чином клінічна характеристика дівчат з ОМ та АМК мала свої суттєві відмінності. Фізичний та статевий розвиток в них був чітко асоційований з типом порушень менструальної функції і наявністю психічних захворювань. Середні показники зросту були статистично значуще вище у хворих на ОМ, причому незалежно від ІМТ та психопатології. Порушення статевого дозрівання у хворих з АМК реєструвалися значно частіше ніж у дівчат з ОМ. Проте у підлітків з АМК ці зсуви вірогідно не збільшувались в залежності від коморбідної психопатології. У підлітків з ОМ порушення статевого розвитку суттєво збільшувалися при наявності розладів психічної сфери.

Таким чином у більшості дівчат-підлітків порушення менструальної функції формуються на тлі психопатології. Менструальний досвід перетинається з фізичним, психічним і соціальним благополуччям, які визнані важливими аспектами для міцного здоров'я. Менструальне та психічне здоров'я формують тісні стосунки, які недооцінюються в наукових дослідженнях, клінічній практиці та соціальній політиці.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 2 розділу:

1. Дынник В.А., Дынник А.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. Физическое развитие как залог успешного формирования репродуктивного потенциала. Georgian Medical News. 2020; 11 (308): 32-36. SCOPUS

2. Dynnik V.O., Bagatska N.V., Dynnik O.O., Verchoshanova O.G., Havenko H.O. Comorbid pathology issues in pediatric gynecology. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2022; 8(128): 32-36. SCOPUS

3. Диннік В.О., Гавенко Г.О. Клінічні особливості порушень менструальної функції асоційованих з психопатологією. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія* 2023. 3 (95): 55-60. SCOPUS

4. Дынник В.А. Верхошанова О.Г. Гавенко А.А. Новохатская С.В. Нарушения полового созревания как ранний сигнал тревоги для девочки и врача. The 4th International Scientific and Practical Conference «Experimental and Theoretical Research in Modern Science» (November 4-5, 2021). Kishinev, Moldova: Giperion Editura, 2021. 318 p.; 181-188.

5. Матковська Т. М., Гавенко Г.О., Соціо-психологічні особливості підлітків з депресивними розладами. *Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник*: 2020; 1: 20-24

6. Гавенко Г. О. Особливості супутньої патології у дівчат-підлітків, що мають порушення менструальної функції. Щорічні терапевтичні читання. *Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні*": науково-практична конференція з міжнародною участю, 22-23 квітня 2021 р. Х., 2021: 27.

7. Гавенко Г.О. Соматична патологія у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції . VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю : Проблеми сьогодення в педіатрії. 18 лютого 2021 року – Харків, 2021. – 52: 4-5.

8. Mykhailova I., Matkovska T., Mitelov D., Havenko H., Mykhailova S. Anxiety-depressive disorder in teenagers in the conditions of war and military operations in Ukraine. The III International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation» Pisa, Italian Republic: European Scientific Platform. September 30, 2022: 95.

9. Mykhailova I., Mitelov D., Matkovska T., Havenko H., Mykhailova S. Diagnostic technology of emotional and behavioral disorders in children in the context of war and combat operations in Ukraine The III International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation» Pisa, Italian Republic: European Scientific Platform. September 30, 2022: 96.

10. АС № 98511 Україна. № 99898 Вплив фізичного розвитку на формування репродуктивної функції організму дівчат. / Диннік В.О., Гавенко Г.О. Рішення про реєстрацію № 99898; заявлено 02.07.2020; зареєстровано 09.07.2020, опубліковано 30.09.2020 Бюл.№ 60

РОЗДІЛ 3

ГОРМОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ З УРАХУВАННЯМ ПСИХОПАТОЛОГІЇ

3.1. Вміст у крові стероїдних гормонів

Пубертатний період є вкрай важливою фазою розвитку людини. Остаточне становлення репродуктивної функції, дітородний прогноз та фертильність, фінальне зростання та метаболічний статус дорослих багато в чому залежать від того, наскільки повноцінно протікає та успішно завершується у підлітка період статевого дозрівання. Сучасною особливістю стану репродуктивного здоров'я школярів є широка поширеність патології становлення менструальної функції, що зумовлює особливий ризик репродуктивних порушень у дорослому житті [151,152,153].

Причини таких порушень різноманітні. Вони можуть визначатися генетично, можуть стати наслідком ушкодження гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи у різні періоди розвитку дівчинки [154,155,156]. Вивчення гормонального статусу у пацієнток з порушеннями менструального циклу давно привертає увагу науковців, проте недостатня ефективність терапевтичних втручань диктує необхідність регулярних досліджень в цьому напрямку і постійного пошуку нової інформації щодо особливостей формування і перебігу розладів менструальної функції.

З метою виявлення особливостей концентрації стероїдних гормонів досліджувався їх рівень у сироватці крові в ранкові години. Середні значення стероїдних гормонів наведено в табл. 3.1 і 3.2.

Таблиця 3.1

Середні ранкові значення Т, Е₂, К, ДГЕА-С у дівчат-підлітків із аномальними матковими кровотечами

Гормони	Статистичний показник	Дівчата без психічних порушень	Дівчата з невротичним и розладами	Дівчата з депресивним и станами	Група порівняння
Е ₂ , нмоль/л	n M ± SD Me	18 0,41±0,23 0,33	27 0,34±0,25 0,29	15 0,43±0,37 0,35	35 0,34±0,21 0,30
Т, нмоль/л	n M ± SD Me	18 1,76±1,16 1,29*	27 1,98±1,13 1,88*	15 2,28±1,21 1,83	35 2,85±1,21 2,78
Т/Е ₂	n M ± SD Me	18 6,38±6,83* 4,47	27 7,44±4,94* 6,69	15 8,21±4,78 7,81	35 10,54±7,35 8,35
К, нмоль/л	n M ± SD Me	18 448,22±273,4 5 397,6	27 383,02±131,3 6 400,1*	14 352,69±174,5 2 345,35*	30 491,76±217,6 3 424,0
ДГЕА-С, мкмоль/л	n M ± SD Me	18 3,80±2,17 2,63*	27 4,95±3,74 3,65	14 3,83±1,86 3,43*	27 6,31±2,84 5,29
К/ДГЕА-С	n M ± SD Me	18 144,34±89,83 124,2*	27 118,49±108,0 8 77,56	14 110,96±63,79 95,09	27 86,66±45,50 77,12
Примітка *p<0,05-0,001 при співставленні з групою порівняння					

Як видно з табл. 3.1, середні рівні деяких стероїдних гормонів мали вірогідні розбіжності з нормативними показниками. Так, рівень Т у дівчат з аномальними матковими кровотечами без коморбідної психічної патології і при наявності невротичних розладів був знижений по відношенню до групи порівняння. У підлітків з депресивними станами значущих відхилень не реєструвалося. Вміст К у пацієток з АМК і коморбідною психічною патологією був меншим ніж у однолітків без порушень менструальної функції. Концентрація ДГЕА-С, в основному, зменшена, за виключенням підлітків з коморбідними невротичними розладами.

У таблиці 3.2 представлені результати середніх значень стероїдних гормонів у дівчат з олігоменореєю в залежності від наявності психопатології.

Таблиця 3.2

Середні ранкові значення Т, Е₂, К, ДГЕА-С у дівчат-підлітків із олігоменореєю

Гормон и	Статистичн ий показник	Дівчата без психічних порушень	Дівчата з невротични ми розладами	Дівчата з депресивни ми станами	Група порівняння
Е ₂ , нмоль/л	n M ± SD Me	27 0,29±0,19 0,25	30 0,32±0,22 0,24	18 0,26±0,22 0,19	35 0,34±0,21 0,30
Т, нмоль/л	n M ± SD Me	27 2,26±1,17 1,82	30 2,59±1,36 2,35	18 2,36±1,26 2,22	35 2,85±1,21 2,78
Т/Е ₂	n M ± SD Me	27 10,32±6,28 10,46	30 11,05±6,10 10,02	18 13,02±11,51 9,47	35 10,54±7,35 8,35
К, нмоль/л	n M ± SD Me	27 493,81±359, 23 380,4	30 395,91±167,9 2 383,25**	18 396,40±114,9 2 397,75**	30 491,76±217, 63 424,0
ДГЕА-С, мкмоль/ л	n M ± SD Me	24 6,51±4,37 5,51	30 7,38±3,96 6,24	18 6,64±3,86 6,02	27 6,31±2,84 5,29
К/ДГЕА- С	n M ± SD Me	24 106,89±89,2 3 73,31*	30 72,21±49,71 57,84*	18 85,55±58,27 68,3	27 86,66±45,50 77,12
Примітки: *p<0,05 при співставленні груп між собою; **p<0,05-0,001 при співставленні з групою порівняння					

Середні рівні стероїдних гормонів майже не мали вірогідних розбіжностей з нормативними показниками. Виключення склав К, який у дівчаток з олігоменореєю і психопатологією був нижчим ніж у підлітків групи порівняння.

При порівнянні пацієток з різними порушеннями менструальної функції виявилось, що у підлітків з ОМ по відношенню до пацієток з АМК розлади менструальної функції частіше формувалися на тлі зниження рівня Е₂,

підвищення вмісту Т, ДГЕА-С, підвищеного показника Т/Е₂ і зниження співвідношення К/ДГЕА-С. Причому це спостерігалось як у підлітків без коморбідної психопатології (рис.3.1), так і з невротичними розладами (рис.3.2) і депресивними станами (рис.3.3).

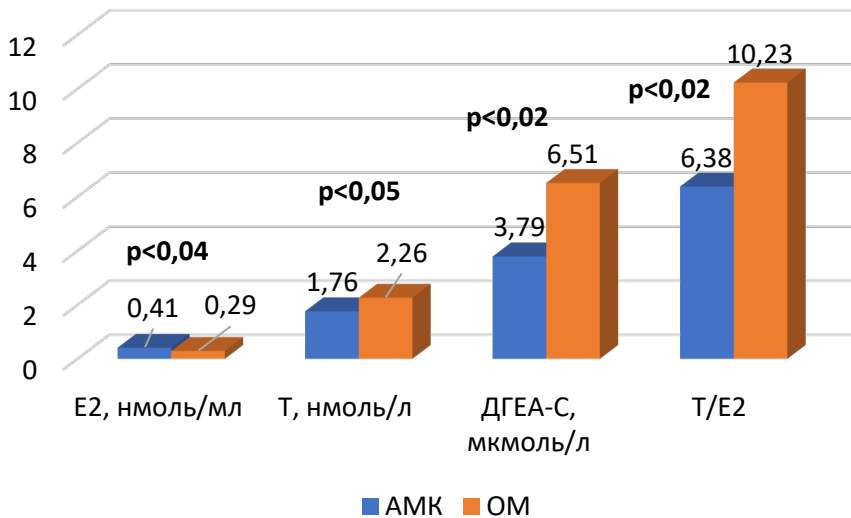


Рис. 3.1 - Середні значення показників гормонів у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції без супутньої психічної патології

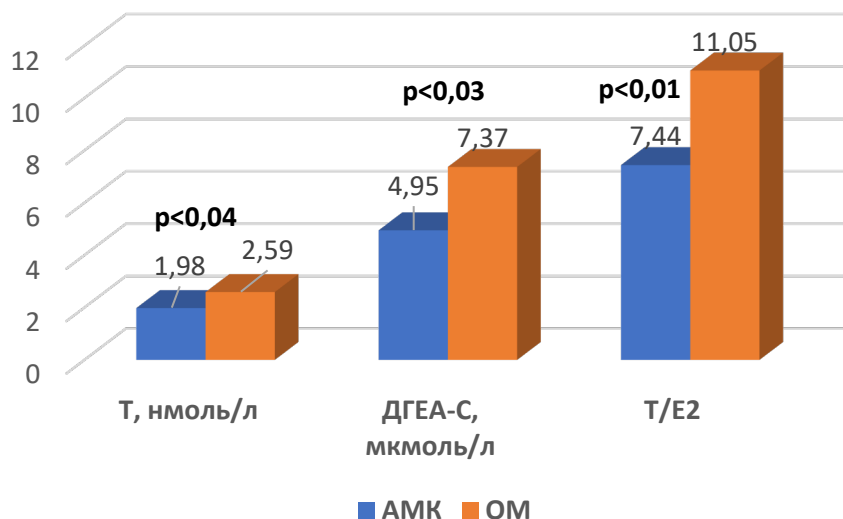


Рис. 3.2 - Середні значення показників гормонів у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції і коморбідними невротичними розладами

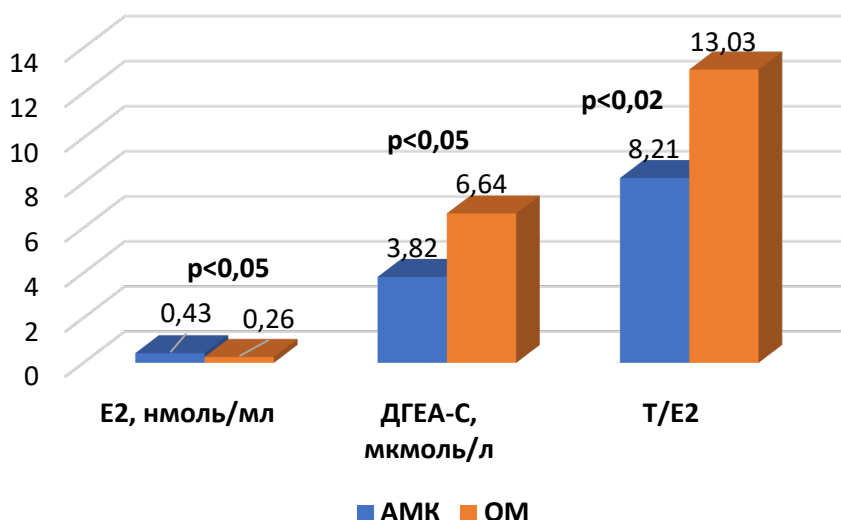


Рис. 3.3- Середні значення показників гормонів у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції і депресією

Тобто для хворих з OM більш характерним була активація надниркової та гонадної системи (за рахунок T) по відношенню до дівчат з AMK.

Що стосується K, то його рівень не мав суттєвих відмінностей, як при порівнянні між дівчатками з різним типом порушень менструальної функції, так і при наявності, або відсутності психічних відхилень. Проте він був вірогідно нижчим при психопатології, як при AMK, так і OM по відношенню до підлітків з групи порівняння. Вважається, що при гострих стресових станах, психічних захворюваннях активується адренкортикальна система, що призводить до посилення секреції кортизолу. Проте хронічний стрес знижує вироблення кортизолу. Загальний адаптаційний синдром Сельє передбачає, що гострі або хронічні стресори в кінцевому підсумку трансформують вісь ГГН з надмірно реагуючу системи в недостатньо реагуючу або не реагуючу систему [157].

Виходячи з того, що середній вміст стероїдних гормонів був недостатньо інформативним, ми провели індивідуальний порівняльний аналіз цих гормонів. З'ясувалося, що нормативні рівні E₂, T, K у сироватці крові реєструвалися у більшості дівчат з AMK незалежно від наявності коморбідної психопатології. Питома вага дівчат із вмістом ДГЕА-С в межах фізіологічних значень не мала суттєвих відмінностей в залежності від наявності коморбідної психопатології і

коливалася в межах 33,3 % у підлітків без психопатології до 50 % у дівчат з АМК і депресією. Співвідношення К/ДГЕА-С у межах нормативних значень найнижчим було у хворих без коморбідної психічної патології.

Аналогічна ситуація простежувалася і по відношенню гормонального забезпечення дівчат з ОМ. У абсолютної більшості коливання таких стероїдних гормонів як E_2 , Т, К були в межах фізіологічних значень. Відсоток хворих з нормативними значеннями ДГЕА-С був значно меншим і складав від 48 до 50 %. Питома вага дівчат з ОМ і референтними значеннями коефіцієнту К/ДГЕА-С найменшою була при коморбідному депресивному стані (44 %) і підвищувалася у пацієток без психопатології (50 %).

Відсоток хворих з високими та низькими цифрами вмісту E_2 мав вірогідні розбіжності в залежності від коморбідної психопатології (рис.3.4). Так у дівчат без наявності відхилень з боку психічного здоров'я АМК частіше формувалися на тлі підвищеного рівня естрадіолу. При коморбідних депресивних станах, навпаки, переважала гіпоестрогенемія ($p < 0,05$).

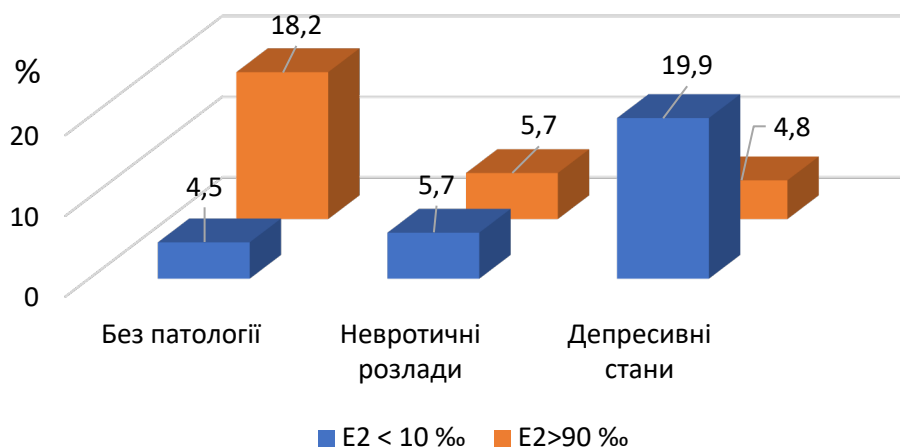


Рис. 3.4 - Питома вага дівчат з АМК з різним рівнем естрадіолу в залежності від психопатології

Вивчення співвідношення T/E_2 (індекс гіперандрогенізації – ІГ) у підлітків з АМК виявило, що його відхилення були більш притаманні дівчаткам без коморбідної психічної патології. У пацієток з невротичними розладами та

депресивними станами вони реєструвалися вірогідно рідше (54,6 % проти 25,7 % при невротичних розладах і 19,0 % при депресії; $p_1 < 0,03$, $p_2 < 0,006$). Слід зазначити, що значно частіше відбувалося зниження ІГ. Хоча до 10 % дівчат мали підвищені його рівні. Тобто у частини хворих спостерігалася гіперандрогенія. З огляду на те, що у абсолютної більшості дівчат з АМК рівень естрадіолу був у межах референтних значень, а зміни вмісту тестостерону, в основному, відбувалися за рахунок незначного підвищення, збільшення ІГ можна розцінити у цієї когорти хворих як відносну гіперандрогенію.

Високі значення К реєструвалися у 5-8 % хворих на АМК, а ось низькі значення виявлялися в 3-6 разів частіше (від 16 % до 30 %).

Вміст ДГЕА-С у переважної більшості був зниженим. (рис. 3.5).

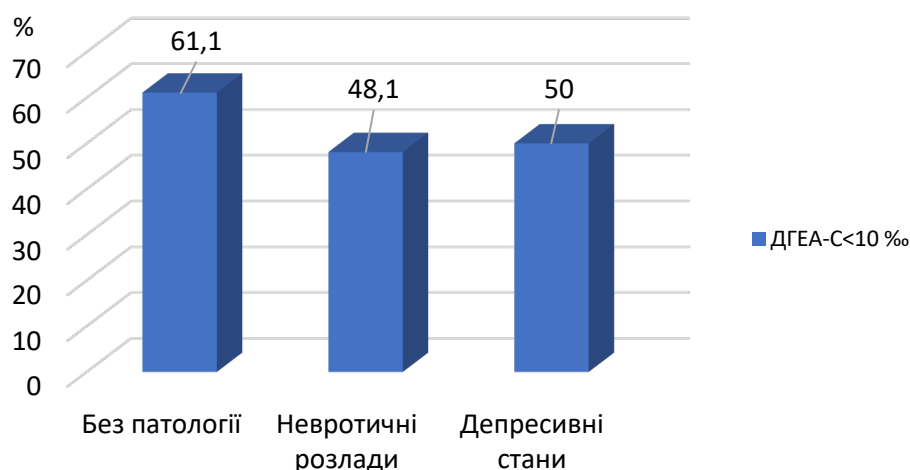


Рис. 3.5 - Відсоток хворих з АМК і низькими значеннями ДГЕА-С в залежності від психопатології

Підвищення рівня ДГЕА-С відмічалася в 5,6-18,5 % випадків.

Співвідношення К/ДГЕА-С у переважної більшості пацієток було підвищеним (рис. 3.6).

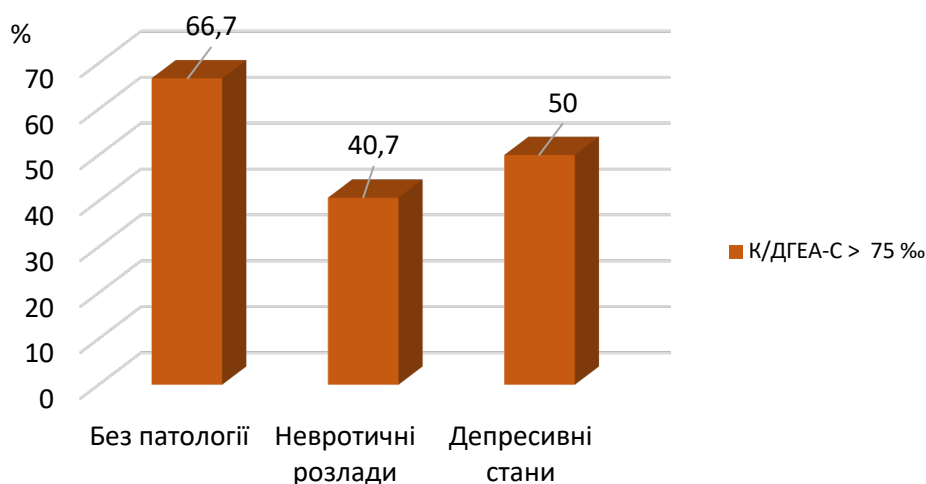


Рис. 3.6 - Відсоток хворих з AMK і високими значеннями К/ДГЕА-С в залежності від психопатології

Збільшення індексу К/ДГЕА-С припускає більш високі рівні гормону стресу та більш низький рівень «захисного» гормону, що може бути пов'язано з негативними наслідками для психічного здоров'я.

У хворих на OM домінуючою у всіх групах була гіпоестрогенія. Майже у половини хворих рівень E₂ був знижений - нижче 25 перцентілі, а у великої частки значно знижений - нижче 10 перцентілі (рис. 3.7). Причому при коморбідних депресивних станах це відбувалося в 2,3-1,6 рази частіше.

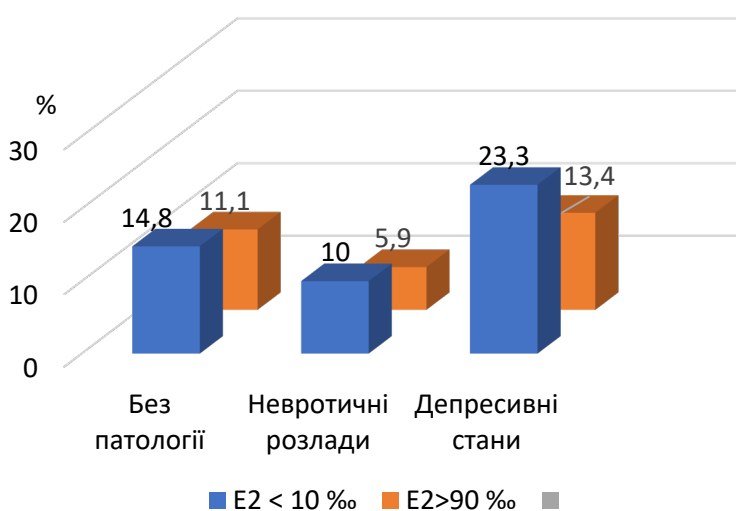


Рис. 3.7 - Питома вага дівчат з OM і різним рівнем естрадіолу в залежності від психопатології

Якщо у хворих на АМК питома вага дівчат зі зниженим вмістом E_2 значно зростала у пацієток з депресивними станами по відношенню до підлітків без психічної патології, то при ОМ відсоток дівчат з гіпоестрогенією не мав суттєвої різниці в залежності від наявності чи відсутності коморбідної психічної патології.

Підвищення індексу гіперандрогенії у підлітків з ОМ реєструвалося значно частіше ніж при АМК, причому зростання спостерігалось при наявності психопатології, особливо при коморбідних депресивних станах. Зниження ІГ відбувалося значно рідше ніж у хворих на АМК, за виключенням хворих з депресивними станами (рис. 3.8).

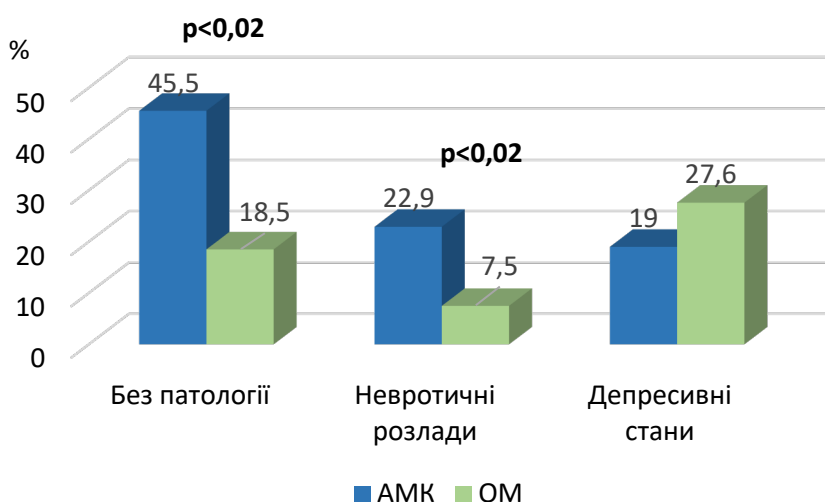


Рис. 3.8 - Питома вага дівчат зі зниженим індексом T/E_2 в залежності від психопатології

У підлітків з ОМ без коморбідної патології підвищені рівні К зустрічаються в 2,5 рази частіше ніж знижені, хоча це і не набувало вірогідної значущості (рис. 3.9). При супутніх невротичних розладах і депресії наростала кількість дівчат зі зниженими цифрами К по відношенню до підвищених його значень ($p < 0,03$).

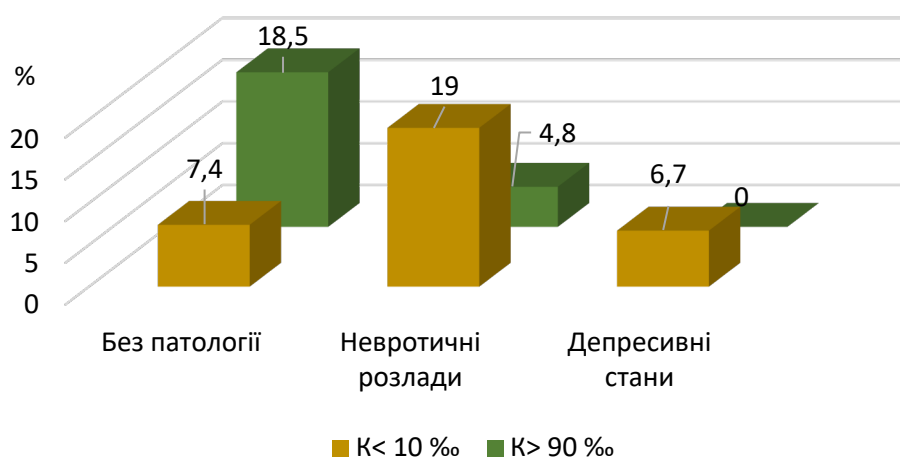


Рис. 3.9 – Відсоток хворих з ОМ і відхиленнями рівня кортизолу в залежності від психопатології

У половини підлітків з ОМ розлади менструальної функції супроводжуються відхиленнями вмісту ДГЕА-С. Якщо при АМК зміни концентрації ДГЕА-С, в основному, торкалися його зниження, то при ОМ підвищення і зниження рівнів ДГЕА-С відбувалося рівномірно (рис. 3.10).

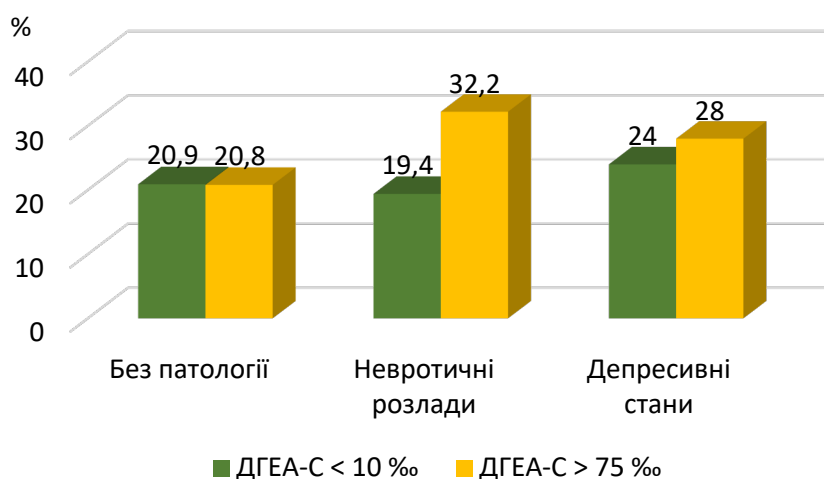


Рис. 3.10- Питома вага хворих з ОМ і відхиленнями рівня ДГЕА-С в залежності від психопатології

Співвідношення К/ДГЕА-С свідчить про рівновагу в секреції кортизолу та ДГЕА-С. ДГЕА-С захищає організм від шкідливого тривалого впливу кортизолу.

Тому високі значення кортизолу до ДГЕА-С вказують на дисбаланс, який може схилити людину до формування психопатології чи різних поведінкових проблем. У більш ніж половини дівчаток з ОМ реєструються зміни цього коефіцієнту. На відміну від пацієток з АМК, у яких переважало підвищення К/ДГЕА-С, у хворих на ОМ з однаковою частотою відмічалися відхилення як у бік підвищення, так і зниження цього співвідношення.

При порівнянні дівчаток з порушеннями менструального циклу і наявністю або відсутністю коморбідної психічної патології коефіцієнт К/ДГЕА-С був суттєво збільшеним у пацієток без коморбідної патології по відношенню до хворих з коморбідною психопатологією (при АМК $p < 0,04$; при ОМ $p < 0,05$). Тобто самі порушення менструацій є для дівчаток достатньо значущою стресорною подією. При поєднанні розладів менструальної функції з невротичними і депресивними станами цей коефіцієнт дещо знижується і це не суперечить постулатам адаптаційного синдрому Сельє. При аналізі тривалості порушень менструальної функції на момент звернення по медичну допомогу з'ясувалося, що у дівчат з патологією з боку психічного здоров'я вірогідно частіше розлади менструального циклу існували протягом 2 років і більше. Все це свідчить про існування індивідуальних розбіжностей в функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі.

Таким чином, ми з'ясували, що аномальні маткові кровотечі у третини хворих перебігали на тлі гіпоестрогенії. Від 6 до 18 % дівчат мали гіперестрогенні форми АМК. Причому частіше це реєструвалося у підлітків без психопатології. У переважної більшості підлітків (від 90 до 95 %) кровотеча формується на тлі нормативних значень Т. Підвищення індексу гіперандрогенії (Т/Е₂) спостерігається в поодиноких випадках, зниження відбувається вірогідно частіше особливо у дівчат без супутньої психопатології ($p_1 < 0,04$; $p_2 < 0,03$).

Знижені рівні К переважають над його підвищенням, при маткових кровотечах на тлі депресії це набуває статистичної значущості ($p < 0,01$).

У більшості дівчат вміст ДГЕА-С найбільш розповсюдженого гормону надниркових залоз, який бере участь у емоціональній регуляції, знижений.

Співвідношення К/ДГЕА-С, навпаки, в більшості випадків підвищено, що може свідчити про зв'язок появи маткової кровотечі під впливом стресу.

ОМ майже у половини дівчаток перебігає на тлі гіпоестрогенемії, що значно частіше ніж при АМК ($p < 0,01$). Гіперестрогенемія супроводжує ОМ з такою ж частотою, як і АМК (від 6 до 13 %). Концентрація Т у 90 % хворих не виходить за межі нормативних значень. Підвищення індексу Т/Е₂ реєструється частіше ніж у підлітків з АМК і у хворих з патологією психічної сфери воно набуває вірогідної значущості ($p < 0,05$). Концентрація К частіше відхиляється в бік зниження. При наявності патології з боку психічного здоров'я це набуває статистичної значущості ($p < 0,04$). Інший гормон надниркових залоз ДГЕА-С у більшості дівчат мав відхилення свого рівня як у бік підвищення, так і зниження, на відміну від хворих на АМК, у яких домінує зниження цього гормону. Співвідношення К/ДГЕА-С також має свої особливості. Його підвищення відзначається значно рідше ніж при АМК, а зниження дещо частіше ніж при АМК, що може свідчити про більшу скоординованість синтезу та вивільнення цих гормонів при ОМ.

Проведення кореляційного аналізу між К, Т і ДГЕА-С у дівчат з АМК без патологічних змін з боку психічного здоров'я виявило пряму залежність між Т і ДГЕА-С ($r = 0,70$, $p < 0,03$). У підлітків з ОМ був прямий зв'язок між Т і К ($r = 0,65$, $p < 0,02$). В літературі є свідчення, що у дорослих у відповідь на стресори спостерігається зворотній зв'язок між кортизолом, тестостероном, тобто вісь ГГН подавляє ГГГ. У підлітків виявляється позитивний зв'язок, який пов'язує з підвищеною активацією обох вісей в період пубертату [158,159].

При порушеннях менструацій і коморбідних невротичних розладах виявляється пряма залежність між Т і ДГЕА-С. Вона простежується як при АМК ($r = 0,66$, $p < 0,01$), так і ОМ ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Наявність порушень депресивного регістру при АМК супроводжується зникненням зв'язків між гормонами. При ОМ існує зворотній зв'язок між К і ДГЕА-С ($r = -0,96$, $p < 0,01$). Тобто зв'язок між гормонами ГГН і ГГГ вісями може бути неоднаковим і наведені дані

демонструють індивідуальну варіабельність гормональних реакцій на один і той же стресор, в даному випадку порушення менструальної функції.

Кортизол і дегідроепіандростерон (ДГЕА), два найбільш поширені стероїдні гормони у людини, які беруть участь в емоційній регуляції. Вони є вихідними гормонами ГГН вісі. В літературі дуже широко обговорюються питання спільної дії ДГЕА та кортизолу, як показників активності кори надниркових залоз при різних типах несприятливого впливу, формуванні тривожних розладів, депресії. ДГЕА має захисну функцію від тривалого впливу підвищеного рівня кортизолу. Рівні ДГЕА зазвичай збільшуються у разі підвищення вмісту кортизолу. ДГЕА має антиглюкокортикоїдні властивості та захищає від згубного впливу підвищеного рівня кортизолу на психологічний добробут. Спільне вивільнення ДГЕА з кортизолом повертають систему стресу назад до гомеостазу [160,161]. Для дівчаток ДГЕА-С є стероїдом з найбільшою андрогенною активністю і попередником статевим гормонів. Дослідження щодо зв'язку гормонів статевого дозрівання з психологічним і психічним благополуччям у підлітків виявили, що кортизол, тестостерон і ДГЕА-С позитивно корелюють між собою [162].

3.2. Особливості гонадотропної і пролактинсинтезуючої функції у пацієток з розладами менструальної функції

Регулярні менструальні цикли відображають нормальне функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі. Причиною порушень менструальної функції найчастіше є відхилення в скоординованій діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній системі і це може сприяти розвитку різних відхилень з боку психічного здоров'я [163]. Тому вивчення особливостей гонадотропної функції при розладах менструальної функції у сучасних дівчат є доволі актуальною темою.

Дослідження ранкових рівнів гонадотропних гормонів з'ясувало, що їхній вміст схильний до значних індивідуальних коливань. Так, нормогонадотропіємія реєструвалася у 39,1 % хворих на АМК і значно рідше у пацієнтів з ОМ (25 %; $p < 0,02$). Гіпергонадотропіємія частіше супроводжувала формування ОМ, ніж АМК (18,5 % проти 8,0 %; $p < 0,01$). Навпаки, гіпогонадотропіємія зустрічалася тільки у хворих з АМК, у пацієток з ОМ вона була відсутня. Переважав десинхронізований тип продукції гонадотропінів. (рис. 3.11, 3.12).

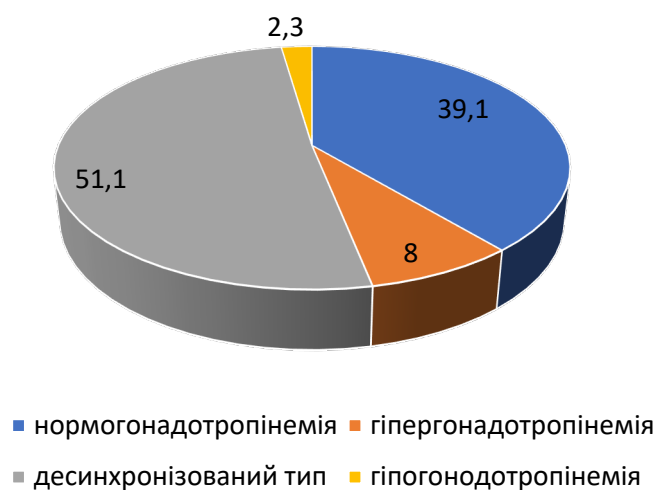


Рис. 3.11- Частота різних типів функціонування гонадотропної функції у пацієток з АМК, %

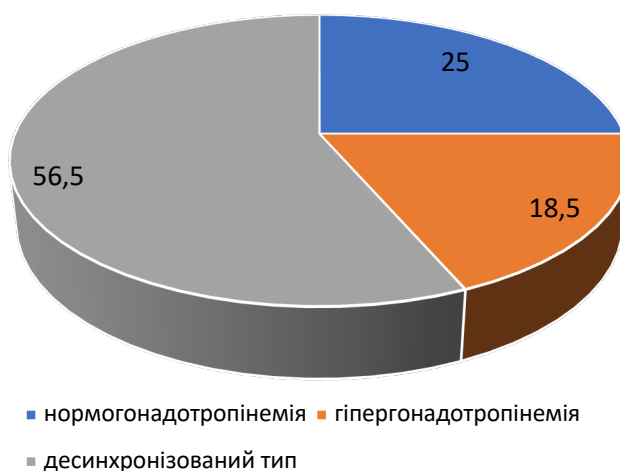


Рис. 3.12- Частота різних типів функціонування гонадотропної функції у пацієток з ОМ, %

При розгляді функціонування гонадотропної системи в залежності від стану психічного здоров'я з'ясувалось, що суттєвої різниці в коливаннях різних типів секреції гонадотропінів у дівчат з АМК і ОМ без наявності психопатології виявлено не було. При невротичних розладах у дівчаток з ОМ статистично рідше виявлялася нормогонадотропінемія (20,5% проти 47,4 % при АМК; $p < 0,005$) і частіше дисгонадотропінемія (61,5 % проти 42,1 % при АМК; $p < 0,04$). У пацієнток з АМК з'являлася гіпогонадотропінемія. При депресивних станах частота різних типів гонадотропної функції значно не відрізнялася серед хворих з АМК і ОМ. Проте у дівчаток з АМК, як і при невротичних розладах виявлялася гіпогонадотропінемія. Превалюючим типом функціонування гонадотропної системи у всіх хворих була дисгонадотропінемія, вона складала від 42,1 % до 61,5%. Нормогонадотропінемія реєструвалася у 20,5 % - 47,4 % хворих з АМК і ОМ.

Визначення середніх значень гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ) у підлітків з АМК встановило, що тільки рівень ЛГ був вірогідно підвищений стосовно групи порівняння. Найбільш високим був вміст ЛГ у пацієнток з АМК і депресивними станами. Він статистично відрізнявся як від групи порівняння, так і дівчат без коморбідної психопатології, так і при наявності невротичних розладів (табл. 3.3). Одним із показників гонадотропної функції є співвідношення ЛГ/ФСГ. У підлітків з АМК він суттєво відрізнявся від групи порівняння. Найвищі його значення реєструвалися серед дівчат з АМК і депресивними станами.

Середні значення вмісту ПРЛ в сироватці крові у хворих з АМК не залежали від наявності коморбідної психопатології і не різнилися з групою порівняння.

Таблиця 3.3

Характеристика гормонального профілю пацієток з АМК і коморбідною патологією

Показник	Статис. показник	Без патології	Невротичні розлади	Депресивні стани	Група порівняння
ЛГ, мМО/мл	n M ± SD Me	22 7,25±4,67 6,67* **	30 8,01±5,13 6,75**	16 10,59±7,27 8,88* **	35 4,35±3,22 3,82
ФСГ, мМО/мл	n M ± SD Me	22 8,29±4,26 7,23	30 6,80±2,03 6,94	16 6,98±2,73 7,02	35 6,12±2,35 6,09
ЛГ/ФСГ	n M ± SD Me	22 1,07±0,77** 0,76	30 1,18±0,87** 0,96	16 1,57±1,08** 1,29	35 0,77±0,58 0,61
ПРЛ, мМО/л	n M ± SD Me	22 379,76±212,2 320,5	30 354,91±167,4 322,20	16 346,82±146,3 339,0	35 342,87±155,7 298,32
Примітки: p<0,05 при співставленні груп між собою; **p<0,05-0,001 при співставленні з групою порівняння					

У дівчат з ОМ простежувалася дещо інша картина вмісту гонадотропних гормонів (табл. 3.4). Рівень ЛГ був також вищим за групу порівняння, а ось найвищий його вміст спостерігався у дівчат з невротичними розладами. У них і концентрація ФСГ була статистично вище ніж в групі порівняння, а також вірогідно вище значення ПРЛ.

Коефіцієнт ЛГ/ФСГ значно відрізнявся від групи порівняння у бік підвищення і був найвищим у дівчат з ОМ і депресією.

Проведення індивідуального аналізу ранкових рівнів гонадотропних гормонів у дівчат з АМК з'ясувало, що нормальні значення ЛГ частіше реєструвалися у підлітків в групі без коморбідної патології (62,9 %), а високі рідше (37,0 %) ніж у дівчат з психопатологією.

Таблиця 3. 4

Характеристика гормонального профілю пацієнок з ОМ і коморбідною патологією

Показник	Статистичний показник	Без патології	Невротичні розлади	Депресивні стани	Група порівняння
ЛГ, мМО/мл	n M ± SD Me	17 12,37±11,32 7,27* **	28 15,27±11,32 14,2* **	15 13,64±11,04 9,31* **	35 4,35±3,22 3,82
ФСГ, мМО/мл	n M ± SD Me	17 6,69±3,36 5,68	28 7,95±3,73** 7,57	15 7,48±2,87 7,57	35 6,12±2,35 6,09
ЛГ/ФСГ	n M ± SD Me	17 1,48±1,16** 1,86	28 1,77±1,05** 1,51	15 2,11±1,57** 1,75	35 0,77±0,58 0,61
ПРЛ, мМО/л	n M ± SD Me	17 347,36±178,95 340,0*	28 412,79±160,97 391,85*	15 384,58±179,18 390,9	35 342,87±155,76 298,32
Примітки: *p<0,05 при співставленні груп між собою **p<0,05-0,001 при співставленні з групою порівняння					

Відмічалася тенденція до збільшення кількості дівчат з високими цифрами ЛГ (50 %) і зниження з нормативними (40,9 %) серед хворих з ОМ і депресивними станами. Співставлення низьких і підвищених рівнів ЛГ в середині груп з'ясувало, що превалював підвищений рівень ЛГ.

Від 67 до 74 % підлітків з АМК мали фізіологічні коливання ФСГ. Майже у третини відбувалося збільшення рівня ФСГ у сироватці крові і тільки у 4 - 9 % відзначалося зниження вмісту цього гонадотропіну.

Підвищення рівня ПРЛ реєструвалося у невеликої кількості дівчат (від 4 до 13 %). Причому у дівчат з депресивними станами це відбувалося частіше в 3,5 рази ніж при відсутності психопатології і в 1,6 рази - ніж при невротичних розладах.

Співвідношення ЛГ/ФСГ значно частіше було підвищено у хворих з АМК і депресивними станами по відношенню до дівчат без психопатології і підлітків

з АМК і невротичними розладами ($p_1 < 0,006$; $p_2 < 0,01$). Знижені значення реєструвалися з однаковою частотою (рис. 3.13). Коливання в межах нормативних значень реєструвалося в середньому у 71,7 % дівчат. Проте слід зазначити, що при супутньому депресивному стані кількість дівчат з фізіологічним значенням співвідношення ЛГ/ФСГ вірогідно зменшувалося ($p_{1,2} < 0,03$).

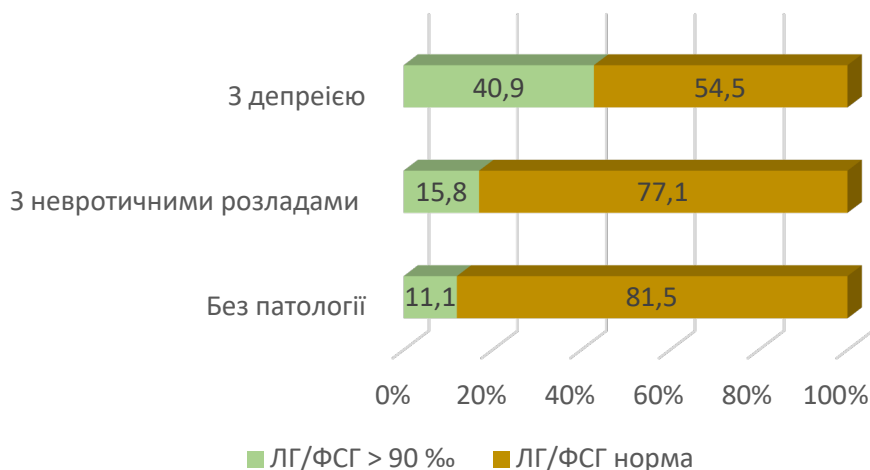


Рис. 3.13 – Питома вага дівчат з АМК і різним рівнем ЛГ/ФСГ з урахуванням психопатології

При ОМ розподіл вмісту гонадотропінів був дещо іншим. У них вірогідно частіше реєструвалися високі значення ЛГ і рідше його нормативні параметри при порівнянні з дівчатами з АМК (рис. 3.14).

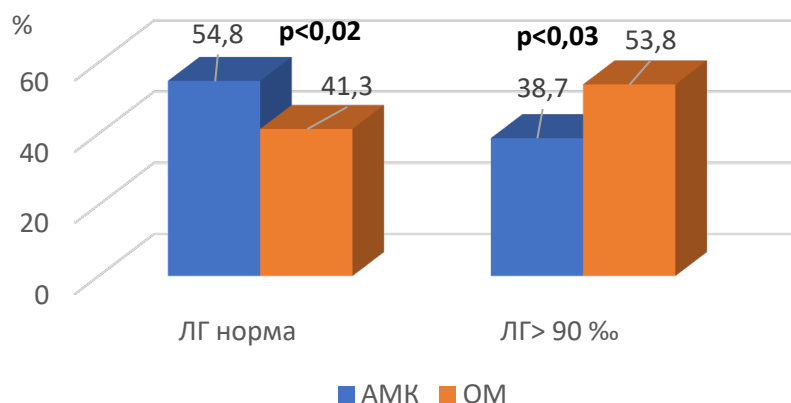


Рис. 3.14 – Питома вага дівчат з порушеннями менструальної функції і різним рівнем ЛГ

При аналізі в залежності від психопатології суттєвих відмінностей в концентрації ЛГ виявлено не було. Простежувалася статистично значуща різниця вмісту ЛГ при невротичних розладах у хворих ОМ по відношенню до дівчат з АМК (рис. 3.15).

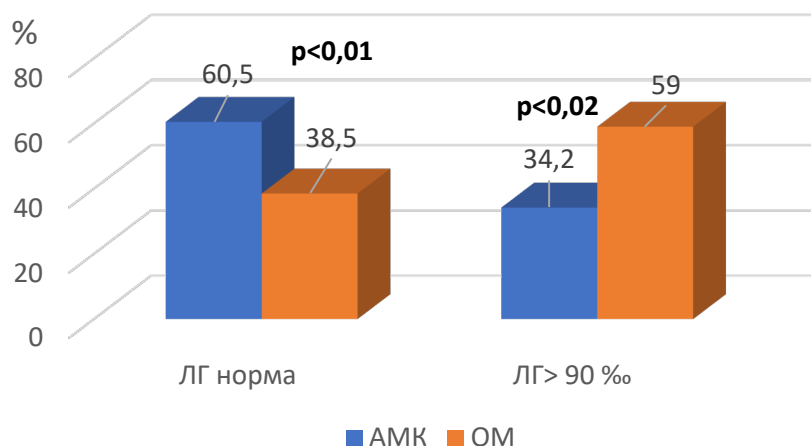


Рис. 3.15 - Питома вага дівчат з порушеннями менструальної функції і різним рівнем ЛГ на тлі невротичних розладів

У 8 -16 % хворих з ОМ розлади менструальної функції виникали на тлі підвищеного вмісту ПРЛ.

Значення коефіцієнту ЛГ/ФСГ мали статистично значущі відмінності по відношенню до дівчат з АМК. У хворих на ОМ значно частіше відзначалися підвищені цифри цього співвідношення (39,1 проти 19,5 % при АМК; p < 0,001). Аналіз в залежності від психопатології виявив, що коефіцієнт ЛГ/ФСГ > 90 ‰ у хворих з ОМ вірогідно частіше відмічався при невротичних розладах і без проявів психопатології по відношенню до дівчат з АМК (рис. 3.16). Коливання в межах фізіологічних значень цього коефіцієнту, навпаки, рідше відзначався у хворих з ОМ без супутньої психічної патології і з невротичними розладами по відношенню до пацієток з АМК (рис. 3.17).

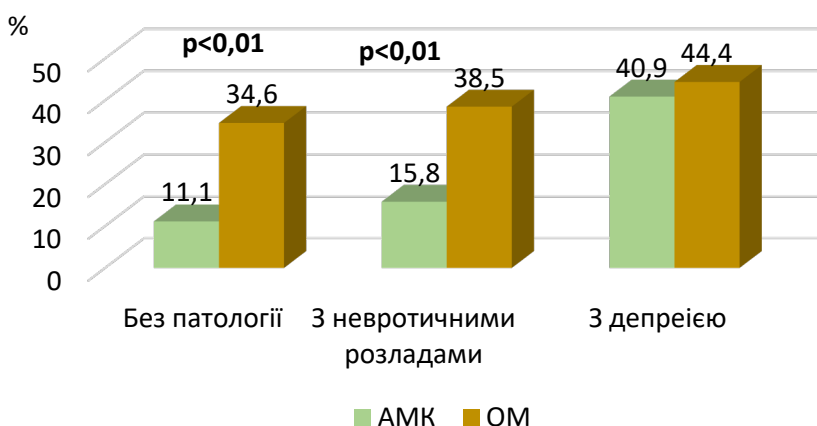


Рис. 3.16 – Питома вага дівчат з підвищеним значенням ЛГ/ФСГ

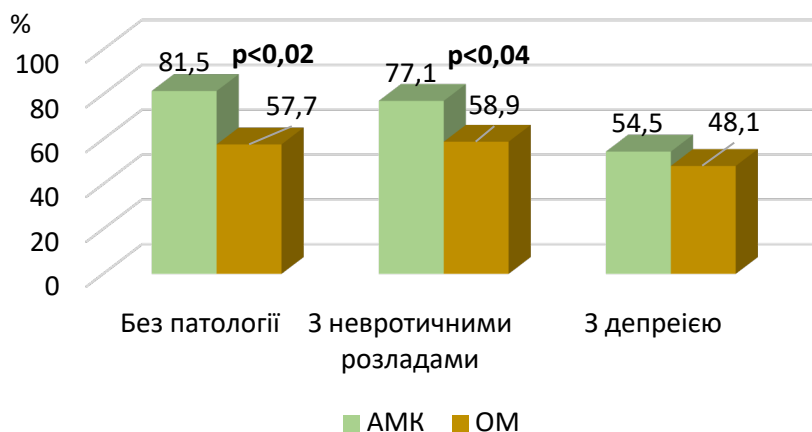


Рис. 3.17 - Питома вага дівчат з нормативним значенням ЛГ/ФСГ

Таким чином, більш ніж у половини хворих на АМК кровотеча формується на тлі фізіологічних коливань рівнів ЛГ, у третини відмічаються високі значення цього гонадотропіну і в поодиноких випадках вміст ЛГ був нижче 10 перцентилі. ОМ значно частіше супроводжується високими цифрами ЛГ, рідше нормативними його значеннями і вкрай рідко низькою концентрацією ЛГ. Інший гонадотропін ФСГ не має суттєвих розбіжностей по своєму рівню як у хворих з АМК, так і ОМ. Від 63 до 73 % випадків вміст ФСГ відповідає референтним цифрам. Майже у третини відмічається його високі рівні і лише в поодиноких випадках реєструється його зниження нижче 10 перцентилі. Концентрація ПРЛ у

абсолютної більшості пацієток з АМК і ОМ коливається в межах фізіологічних значень. Взаємовідносини секреції ЛГ і ФСГ біль ніж в половині випадків мають десинхронний характер як при маткових кровотечах, так і при олігоменореї. Тільки у 25-40 % хворих порушення менструальної функції супроводжуються нормогонадотропінемією. Одночасне підвищення обох гонадотропних гормонів більш характерно для ОМ. Коефіцієнт ЛГ/ФСГ у більшості пацієток з АМК відповідав нормативним коливанням. Менш ніж у чверті реєструвалося його підвищення. При ОМ майже у 40 % дівчат співвідношення ЛГ/ФСГ відмічалось вище 90 перцентілі, що значно частіше ніж у хворих з АМК. Тобто дівчата з ОМ повинні розглядатися як група ризику по можливому формуванню в майбутньому СПКЯ.

За результатами вивчення особливостей рівнів гонадотропних, стероїдних гормонів виявлено вибірковість взаємовідносин стероїдного гормону надниркових залоз ДГЕА-С з гонадотропними і іншими стероїдними гормонами (естрадіолом, тестостероном, кортизолом). Множинний регресійний аналіз дозволив оцінити значення і взаємозв'язок гонадотропних і стероїдних гормонів у формуванні розладів менструального циклу у дівчаток з психопатологією.

Останнім часом в літературі все частіше з'являються повідомлення щодо гормональних зв'язків між кортизолом, тестостероном і дегідроепіандростероном при різних захворюваннях і стресових ситуаціях [164,165]. Теоретично те, як ці три гормони реагують на стресори разом (тобто пов'язані реакції) або окремо (тобто незв'язані реакції), може вказувати на гормональне середовище або ендогенне гормональне середовище і краще характеризувати ендокринну функцію. Зв'язок між гормонами гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової і гіпоталамо гіпофізарно-гонадної системи може бути неоднаковим і демонструвати індивідуальну варіабельність гормональних реакцій [167].

Таблиця 3.5

Статистичні характеристики регресійних моделей асоціацій стероїдного гормону ДГЕА-С (Y_j) з гонадотропинами і статевими гормонами ($\sum X_i$) у хворих з АМК

Змінні	Статистичні показники	Набір гормональних детермінант (X_i)		
		Дівчата без психічних порушень	Дівчата з невротичними розладами	Дівчата з депресивними станами
$Y = \text{ДГЕА-С}$ $X_{i1} = \text{ФСГ}$ $X_{i2} = \text{ЛГ}$ $X_{i3} = \text{ПРЛ}$ $X_{i4} = \text{E}_2$ $X_{i5} = \text{T}$ $X_{i6} = \text{K}$	$\sum X_i$ R^2 $R_{\text{модели}}$	ПРЛ+Т-К 73,42 0,01	ПРЛ+ЛГ- ФСГ- E ₂ - К 79,59 0,0009	ПРЛ-ФСГ+ E ₂ - Т+К 93,92 0,01
Примітка: в таблиці 3.5 вказані лише незалежні змінні, які мають статистично значущий вплив ($P < 0,05$) на залежну змінну				

У підлітків з АМК без наявності психічних відхилень ДГЕА-С асоційований з ПРЛ, тестостероном і кортизолом ($R^2 = 73,42\%$). Існує пряма залежність між рівнями ДГЕА-С, ПРЛ і тестостероном і зворотна з кортизолом. Підвищений рівень кортизолу може бути нейротоксичним, у той час як дегідроепіандростерон (ДГЕА), який також секретується наднирниками, може забезпечувати нейропротекцію [166,167].

У пацієток з невротичними розладами ПРЛ, гонадотропні гормони (ФСГ, ЛГ), стероїдні гормони (тестостерон, кортизол і естрадіол) з достатньо високим ступенем статистичної значущості детермінують варіабельність рівня ДГЕА-С

($R^2 = 78,59 \%$). В літературі є повідомлення, що гормони надниркових залоз, які вивільнюються при стресових ситуаціях пригнічують гонадотропін-рилізінг гормон (ГнРГ). Як наслідок, часто підвищується рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та статевих гормонів [164]. Збільшення поширеності, тяжкості тривожних розладів у жінок порівняно з чоловіками пов'язують зі статевими гормонами, які відіграють значну роль у формуванні цих відмінностей. Від'ємний зв'язок з вмістом естрадіола можна пов'язати з тим, що більш низькі цифри його рівня призводять до менш ефективного регулювання стресової ситуації [166].

При депресивних станах відмічається майже аналогічні взаємовідносини: ПРЛ, ФСГ, тестостерон, кортизол, естрадіол впливають на секрецію ДГЕА-С ($R^2 = 93,91$). Кортизол і тестостерон мають протилежний вплив на продукцію ДГЕА-С.

Аналіз впливу гонадотропних і стероїдних гормонів на продукцію ДГЕА-С у дівчат-підлітків з ОМ виявив вибіркковість впливу гонадотропних і стероїдних гормонів на ДГЕА-С залежно від наявності психопатології (табл. 3.6).

У пацієнок з ОМ без коморбідної психічної, виходячи з коефіцієнта детермінації R^2 , тестостерон має слабкий вплив на вміст ДГЕА-С.

У хворих з ОМ і невротичними розладами зберігається зворотній зв'язок з К. Кортизол має вирішальне значення в реакціях на стресові події, якими може бути і порушення менструальної функції. ДГЕА-С компенсує або протидіє впливу кортизолу. Обґрунтування спільного вивчення ДГЕА та кортизолу підтверджується фізіологічними даними щодо узгодженого синтезу та вивільнення цих гормонів у надниркових залозах [166, 168].

При коморбідній депресії у підлітків з ОМ простежується вплив на вміст ДГЕА-С ПРЛ, ФСГ, ЛГ, К, E_2 . Це майже співпадає з аналогічними даними хворих на АМК.

Таблиця 3.6

Статистичні характеристики регресійних моделей асоціацій стероїдного гормону ДГЕА-С (Y_j) з гонадотропинами і статевими гормонами ($\sum X_i$) у хворих з ОМ

Змінні	Статистичні показники	Набір гормональних детермінант (X_i)		
		Дівчата без психічних порушень	Дівчата з невротичними розладами	Дівчата з депресивними станами
$Y = \text{ДГЕА-С}$	$\sum X_i$	Т	ЛГ-К	ПРЛ+ЛГ-ФСГ- E_2
$X_{i1} = \text{ФСГ}$	R^2	31,6 %	34,4%	+К
$X_{i2} = \text{ЛГ}$	$R_{\text{моделі}}$	0,03	0,05	89,6 %
$X_{i3} = \text{ПРЛ}$				0,01
$X_{i4} = E_2$				
$X_{i5} = T$				
$X_{i6} = K$				

Примітка: в таблиці 3.6 вказані лише незалежні змінні, які мають статистично значущий вплив ($P < 0,05$) на залежну змінну

Резюме до розділу 3

Одна із теорій, що пояснює механізм, за допомогою якого розлади психічного здоров'я впливають на менструальний цикл, стосується гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі [166,169].

Аналіз гормонального фону дівчаток з порушеннями менструальної функції з урахуванням стану психічного здоров'я дозволив встановити, що рівні периферичного Т, а також його попередника ДГЕА-С та метаболіту (E_2) були пов'язані зі станом психічного здоров'я.

Зниження вмісту E_2 достовірно збільшувалося у підлітків з АМК при наявності коморбідної психопатології. Найбільший відсоток знижених значень припадає на дівчат з депресивними станами. Якщо у пацієток з АМК і без супутньої патології питома вага підлітків з гіпоестрогенією складає 18,2 %, то при невротичних розладах вона зростає до 31,4 % і при депресивних станах до 47,6 % ($p < 0,01$). Кількість дівчаток з високими значеннями Т також збільшувалася в 2,2 рази при наявності психопатології. Вміст кортизолу частіше знижений ніж підвищений, а при поєднанні АМК з депресивними станами це набуває статистичної значущості ($p < 0,01$).

ОМ більш ніж у половини дівчат перебігала на тлі гіпоестрогенії, причому значне зниження нижче 10 перцентілі діагностувалося вірогідно частіше ніж при АМК ($p = 0,05$) і мало тенденцію до збільшення кількості таких пацієток при сполученні ОМ з депресивними станами. Питома вага дівчат з високими цифрами Т складала від 7,4 до 14,6 %. Рівень ДГЕА-С більш ніж в половині випадків був змінений в рівній мірі як у бік підвищення, так і зниження незалежно від наявності чи відсутності психопатології.

К і ДГЕА - С що вивільнюються, є кінцевими продуктами жорстко скоординованої ендокринної відповіді на стрес. Разом вони опосередковують короткострокові та довгострокові реакції на стрес та забезпечують фізіологічні та поведінкові коригування, необхідні для підтримки гомеостазу [166].

Наше дослідження також свідчить про доволі тісний зв'язок між кортизолом, тестостероном і ДГЕА-С у дівчаток з порушеннями менструальної функції. Проте наявність депресивних розладів вносить свої корективи в ці взаємозв'язки. При АМК вони втрачаються, а при ОМ набувають від'ємного зв'язку. Це, на наш погляд, може свідчити про доволі серйозні зміни в гормональному статусі при поєднанні порушень менструального циклу і депресії. Ці підлітки потребують спільного спостереження як дитячого гінеколога, так і психіатра і призначення скоригованого, індивідуального комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Співвідношення К/ДГЕА-С відображає взаємозв'язок між кортизолом і ДГЕА-С, який має вирішальне значення для балансу стресової системи. Відзначалися особливості значень цього коефіцієнту у дівчат з різними порушеннями менструальної функції. Підвищення К/ДГЕА-С у хворих на ОМ відмічалось значно рідше ніж при АМК ($p < 0,006$), а зниження дещо частіше ніж при АМК, що може свідчити про більшу скоординованість синтезу та вивільнення цих гормонів при ОМ. Порівняння цього коефіцієнту у дівчаток з порушеннями менструального циклу і наявністю або відсутністю коморбідної нервово-психічної патології виявило суттєве його збільшення у пацієток без коморбідної патології по відношенню до хворих з коморбідною психопатологією (при АМК $p < 0,02$; при ОМ $p < 0,05$). Це може свідчити, що самі порушення менструацій є для дівчаток достатньо значущою стресорною подією.

Вміст гонадотропних гормонів не мав суттєвих розбіжностей у хворих з розладами менструальної функції в залежності від коморбідної психопатології. Проте у дівчат з ОМ по відношенню до пацієток з АМК достовірно частіше реєструвалися підвищені значення ЛГ. Нормогонадотропінемія була більш характерна для дівчат з АМК і реєструвалася майже у 40 % хворих (проти 25 % при ОМ; $p < 0,02$). Гіпергонадотропінемія (одночасне підвищення обох гонадотропних гормонів), навпаки, частіше відмічалася у пацієток з ОМ (18,5 проти 8 % при АМК; $p < 0,01$). Найбільш значні зміни коефіцієнту ЛГ/ФСГ відзначалися у дівчат з ОМ. Співвідношення ЛГ/ФСГ вище 90 перцентілі значно частіше відбувалося у дівчат з ОМ (39,1 проти 19,5 % при АМК; $p < 0,0001$). Тобто дівчата з ОМ повинні розглядатися як група ризику по можливому формуванню в майбутньому СПКЯ.

Проведення регресійного аналізу дозволило оцінити вплив окремих гонадотропних і стероїдних гормонів на рівень ДГЕА-С в організмі дівчат з порушеннями менструальної функції із урахуванням психопатології. При АМК у дівчат без супутньої коморбідної психопатології зберігається зворотній зв'язок ДГЕА-С і кортизолу, а також негативні взаємини кортизолу і тестостерону, які мають фізіологічне підґрунтя. При ОМ є слабкий зв'язок тільки з тестостероном.

При невротичних розладах у дівчат з порушеннями менструального циклу за типом ОМ на вміст ДГЕА-С впливають тільки ЛГ і кортизол, а при АМК в цьому процесі приймають участь як гонадотропіни (ЛГ, ФСГ, ПРЛ), так і стероїдні гормони (К, Т, Е₂).

Наявність депресії привносить свої особливості. Як у дівчат з ОМ, так і АМК рівень ДГЕА-С детермінують гонадотропіни, причому при ОМ це ЛГ, ФСГ, ПРЛ, а при АМК, в основному ПРЛ і ФСГ. Із стероїдних гормонів при ОМ ДГЕА-С асоціюється з К і Е₂, а при АМК з Т, К і Е₂. Тобто у дівчат з АМК в процес відповіді організму на поєднання психічних відхилень з розладами менструальної функції приєднуються обидві вісі регуляції (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна). При ОМ аналогічні зміни відбуваються тільки при поєднанні з депресією. Можна припустити, що у дівчат з АМК відбуваються більш глибокі зміни в гормональному статусі, що призводить до активації обох вісей регуляції.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 3 розділу:

1. Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г. Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією. *Здоров'я дитини*. 2023; 5 (18): 16-22 SCOPUS

2. Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О. Оцінка адаптаційно-компенсаторних можливостей дівчат з розладами менструальної функції. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023; 4(132): 56-61. SCOPUS

РОЗДІЛ 4

СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОВІДНОСИН ГІПОФІЗАРНО-ГОНАДНОЇ І НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМ ДІВЧАТ З ПОРУШЕННЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ЗА УМОВ РІЗНОЇ ПСИХОПАТОЛОГІЇ

4.1 Особливості взаємовідносин гонадотропної функції гіпофіза, пролактину, стероїдних гормонів у хворих з АМК і різною психопатологією

Для встановлення особливостей впливу гонадотропних, стероїдних гормонів на формування порушень менструальної функції в залежності від типу розладів і наявності коморбідної психопатології використано факторний аналіз. Регулярність менструального циклу одна зі складових здоров'я дівчинки. На менструальну функцію впливає будь-яка зміна в оточуючому середовищі, котра змінює або загрожує змінити найбільш відповідний стійкий стан. Стрес доволі розповсюджена ситуація у повсякденному житті і одна з найважливіших проблем здоров'я у сучасному суспільстві [170].

У моделі включали показники рівня гонадотропінів (ЛГ, ФСГ), ПРЛ, Т, Е₂, К, ДГЕА-С, а також коефіцієнт К/ДГЕА-С. Кортизол і дегідроепіандростерон-сульфат, два найбільш поширені стероїдні гормони у людини, які беруть участь в емоційному регулюванні. Відносний рівень кортизолу по відношенню до ДГЕА-С вивчався як індикатор функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, який пояснює нейротропні ефекти кожного гормону. Структуру факторної моделі для АМК, яка описує 68,1 % загальної дисперсії, представлено в таблиці 4.1. За даними факторного аналізу виділено 3 фактори.

Таблиця 4.1

Структура факторної моделі гіпофізарно-гонадно-адреналових взаємостосунків у хворих на АМК

Фактори	Інформативність фактору, (%)	Назва змінних	Факторні навантаження
Ф 1	30,6	ЛГ	0,65
		Пролактин	0,49
		ДГЕА-С	0,88
		Тестостерон	0,85
Ф 2	22,0	Кортизол	0,89
		К/ДГЕА-С	0,83
Ф 3	15,5	ФСГ	0,75
		Естрадіол	-0,80

Перший фактор, який описує 30,6 % сумарної дисперсії аналізованої системи ознак, відображає тісний зв'язок мінливості рівнів ЛГ, ПРЛ, тестостерону і ДГЕА-С в сироватці крові і характеризує вплив цих гормонів на формування аномальних маткових кровотеч. Величина факторних навантажень відображає внесок кожної з вихідних ознак. Найбільше факторне навантаження мають ДГЕА-С (ФН = 0,88) і Т (ФН= 0,85). З огляду на показники, які складають Ф1, його можна назвати «компонента гонадотропін-андрогених зв'язків». У літературі є посилання на те, що в дівчаток-підлітків статевим стероїдом з найбільшою андрогенною активністю є ДГЕА-С, який є попередником інших статевих стероїдів. Виходячи із досліджень, на сьогодні існує гіпотеза сполучення, яка свідчить що протягом дня, у відповідь на лабораторні або екологічні стресори, а також у більш тривалі періоди розвитку гормони осей ГГА та ГГГ, такі як тестостерон, кортизол та ДГЕА-С, позитивно корелюють один з одним. Також є посилання на те, що глюкокортикоїди через гонадотропін-

рилізінг гормон (ГнРГ) можуть впливати на рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), тестостерону [171,172,173].

Дисперсійний аналіз власних значень Ф1 виявив статистично значущі відмінності, які залежали від наявності коморбідної психопатології. У пацієток із невротичними розладами середнє значення Ф1 були вищими порівняно з такими у групах дівчат без коморбідної патології ($p < 0,006$) та при депресивних станах ($p < 0,001$; див. рис. 4.1). В основному це відбувалося за рахунок підвищення рівня ЛГ.

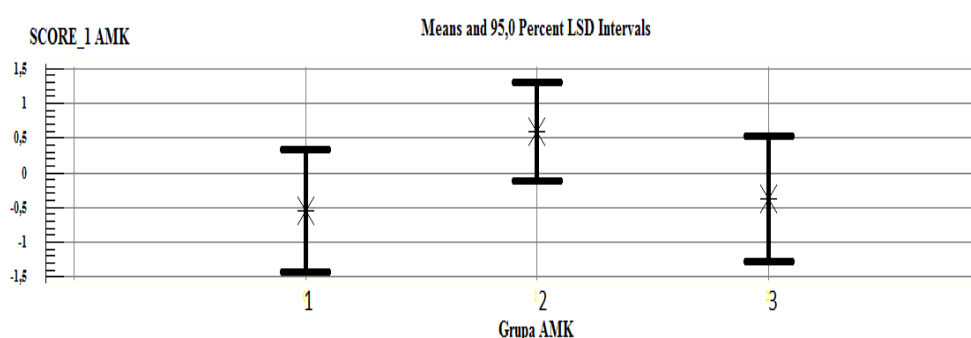


Рис.4.1 – Середні значення власних показників Фактора 1 у хворих АМК з коморбідною психопатологією

Другий фактор з коефіцієнтом детермінації 22,0 % дозволив виділити блок взаємозв'язку глюкокортикоїдів (кортизол) і андрогенів (ДГЕА-С) при аномальних маткових кровотечах. Цей фактор відображає «компоненту скоординованої активності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі». Направленість факторних навантажень свідчить про пов'язані позитивні реакції. Вважається, що комплексна взаємодія між кортизолом та дегідроепіандростерон-сульфатом має вирішальне значення для балансу стресової системи [174,175].

Проведення дисперсійного аналізу дало змогу виявити статистично значущі відмінності у дівчат з АМК і коморбідною психопатологією по відношенню до підлітків без психопатології. При невротичних розладах ($p < 0,03$) і з наявністю проявів депресивного стану ($p < 0,04$; рис.4.2)

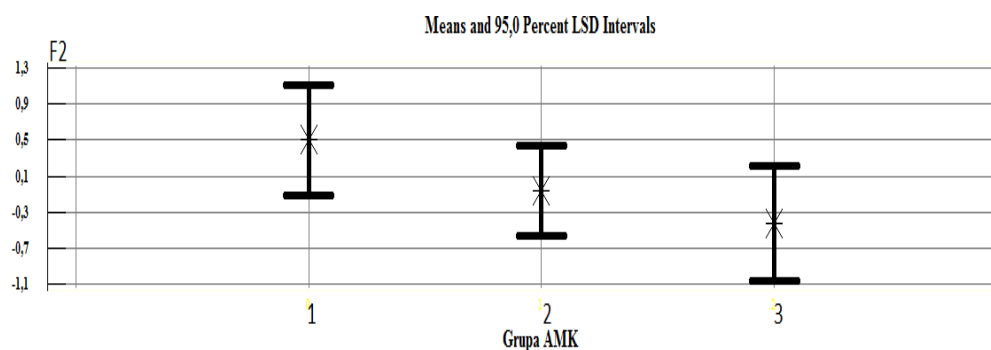


Рис.4.2 – Середні значення власних показників Фактора 2 у хворих АМК з коморбідною психопатологією

Порушення регуляції стероїдних гормонів може свідчити про наявність розвитку симптомів стресового розладу. Пропонується використовувати співвідношення К/ДГЕА-С як один з біомаркерів хронічного стресу. Зниження середніх значень Ф2, до якого входить кортизол і коефіцієнт К/ДГЕА-С, у дівчат з психопатологією, може свідчити про дисоціацію секреції гормонів, які беруть участь у відповіді на стресову ситуацію. Це співпадає з даними літератури, які наголошують про участь кортизолу і ДГЕА-С у відповіді організму на будь-які зміни гомеостазу чи стимули навколишнього середовища [176,177,178,179].

Третій фактор з частотою дисперсії 15,5 % свідчить про від'ємний зв'язок ФСГ і естрадіолу і характеризує «компоненту формування зворотних зв'язків» і свідчить про існування функціонально повноцінного зворотного зв'язку в системі «статеві стероїди – гіпофіз». Від'ємний зв'язок естрадіолу з ФСГ вказує що контроль за вивільненням ФСГ не порушений.

Дисперсійний аналіз власних значень Ф3 відносно коморбідної психопатології вказує на градуальне (поступове) зростання середніх значень цього фактору у дівчат з невротичними розладами ($p < 0,009$) і ще більше у пацієток без коморбідної патології ($p < 0,0005$) по відношенню до підлітків з депресивними станами (див. рис. 4.3). Вищий середній рівень Ф3 у дівчат з АМК без коморбідної патології досягається за рахунок підвищених рівнів ФСГ.

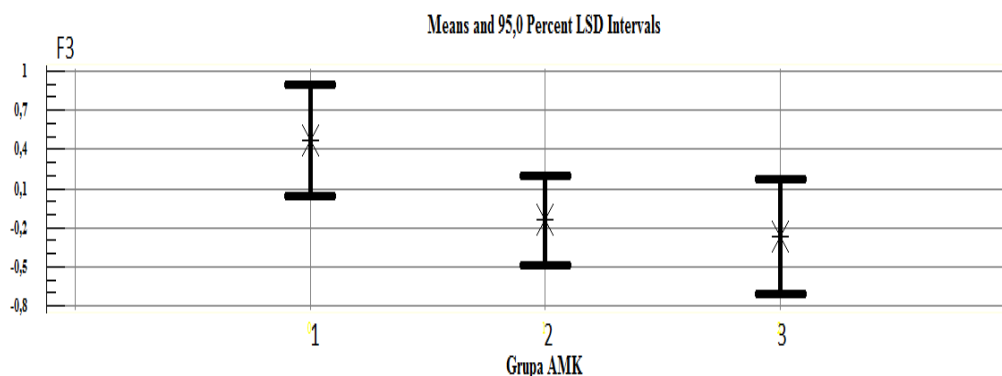


Рис.4.3 – Середні значення власних показників Фактора 3 у хворих АМК з коморбідною психопатологією

Таким чином, можна зробити висновок, що використання гормональних показників, як з боку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної, так і гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової систем не було помилковим, і необхідно враховувати, що вивчення кількох гормонів, що діють узгоджено, може бути пліднішим, ніж вивчення окремих гормонів.

Представлений математичний аналіз дозволяє довести асоціативний зв'язок гонадотропних, стероїдних гормонів, в тому числі таких, які відповідальні за реалізацію стресових станів у дівчаток-підлітків з АМК і довести їх залежність від наявності коморбідної психопатології.

4.2 Особливості взаємовідносин гонадотропної функції гіпофіза, пролактину, стероїдних гормонів у хворих з ОМ і різною психопатологією

Регуляція менструального циклу – один із найскладніших фізіологічних процесів. Нейроендокринна система відіграє найважливішу роль в ньому, вона забезпечує зв'язок центральної нервової системи із залозами внутрішньої секреції та іншими ендокринними органами. Від взаємодії мозкових центрів, гіпоталамуса, гіпофіза, гонад, наднирників, які створюють єдину систему, залежить ритмічність та стабільність менструального циклу [180].

На цьому етапі ми поставили задачу оцінити взаємостосунки деяких гонадотропних, статевих гормонів і гормонів кори наднирників.

Методом факторного аналізу було побудовано модель асоціації ЛГ, ФСГ, ПРЛ, естрадіолу, тестостерону, кортизолу, ДГЕА-С та співвідношення К/ДГЕА-С, яка описує 68,2 % варіабельності вихідних даних. Структуру факторної моделі представлено в таблиці 4.2. Для трактування виділених факторів нами був прийнятий рівень інформаційної значущості вихідних змінних не нижче 0,4.

Таблиця 4.2

Структура факторної моделі взаємовідносин гормонів адреналової системи з гіпофізарними і статевими стероїдами у хворих на ОМ

Фактори	Інформативність фактору, (%)	Назва змінних	Факторні навантаження
Ф 1	25,6	Пролактин	0,65
		Естрадіол	0,59
		Тестостерон	0,73
Ф 2	23,0	Кортизол	0,59
		ДГЕА-С	-0,71
		К/ДГЕА-С	0,93
Ф 3	19,7	ФСГ	0,65
		ЛГ	0,75

У перший головний фактор (Ф1), що описує 25,6 % варіабельності вихідних даних, увійшли показники ПРЛ з коефіцієнтом факторного навантаження 0,65, естрадіолу з коефіцієнтом 0,59 і тестостерону з коефіцієнтом 0,73. Асоціація змінних, котрі входять до складу цього фактору, вказує на те, що рівень ПРЛ щільно асоціюється з концентрацією тестостерону і менш щільно з естрадіолом. Помірний за своїм значенням внесок естрадіолу в цей фактор, швидше за все, характеризує його стимулюючий вплив на рівень секреції

пролактину шляхом інгібування дофамінергічних нейронів гіпоталамуса [181]. Дисперсійний аналіз власних значень цього фактору (див. рис. 4.4) відносно належності до груп спостереження (з наявністю і без психопатології) свідчить, що дівчата з ОМ без психопатології мають статистично значуще вищий середній рівень Ф1 по відношенню до пацієток з невротичними розладами ($p < 0,00001$) та депресивними станами ($p < 0,00003$).

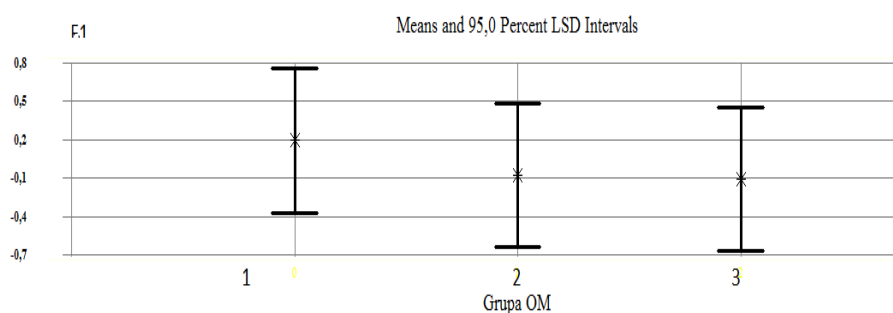


Рис.4.4 – Середні значення власних показників Фактора 1 у хворих ОМ з коморбідною психопатологією

До другого фактору, що описує 23,0 % варіабельності вихідних даних, увійшли К та ДГЕА-С з протилежними знаками і їх співвідношення К/ДГЕА-С. Кортизол та ДГЕА-С є гормональними кінцевими продуктами активації ГГА, чий компенсаційні ефекти відносно виниклих проблем сприяють ефективному управлінню стресорами [182]. На сьогоднішній день в літературі є чіткі підтвердження, щодо протилежних ефектах К і ДГЕА-С [183,184,185]. Хоча є повідомлення, що у підлітків ці два гормони можуть мати і однаковий ритм секреції [186]. У обстежених нами дівчат з розладами менструальної функції за типом олігоменореї спостерігається зворотній зв'язок, який більш притаманний для дорослих. Можна припустити, що активація ГГА системи, яка призводить до пригнічення статевих гормонів (олігоменорея в наших дівчаток перебігає на тлі гіпоестрогенії) і є відповідальною за формування олігоменореї у підлітків.

Дисперсійний аналіз власних значень Ф2 не виявив особливостей в залежності від психопатології.

Структура Ф3 вказує на участь в формуванні олігоменореї гіпофізарних гормонів ЛГ (ФН=0,75) і ФСГ (ФН=0,65), які практично не пов'язані з концентрацією статевих гормонів. Хоча їх основна роль модулювати оваріальний цикл. Скоріше за все, це відбувається внаслідок порушення гіпофізарно-гонадних взаємостосунків при ОМ. Проведення дисперсійного аналізу виявило статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) між власними значеннями Ф3 у дівчат з депресивними станами по відношенню до хворих без психопатології (рис.4.5). Більш високий рівень Ф3 у підлітків з депресією досягався за рахунок підвищених концентрацій ЛГ.

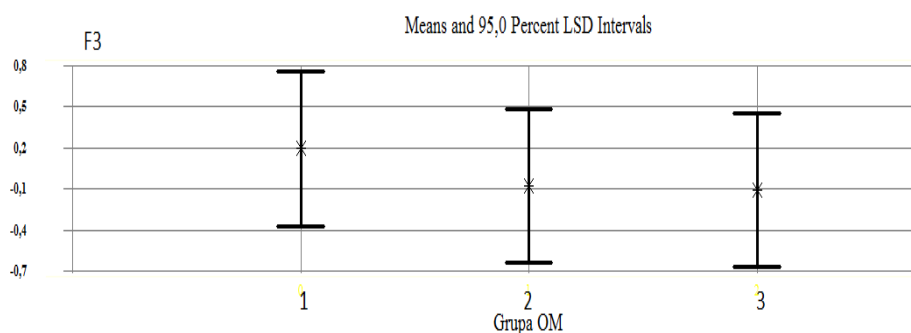


Рис.4.5 – Середні значення власних показників Фактора 3 у хворих ОМ з коморбідною психопатологією

Таким чином проведення системного аналізу дозволило оцінити особливості структури та характеру гормональних взаємозв'язків у хворих з порушеннями менструального циклу за типом олігоменореї з урахуванням психопатології. Результати факторного аналізу підкреслили важливість порушень гонадотропної функції, взаємодії гонадних і адреналових стероїдів у механізмах формування ОМ, особливо при коморбідній психопатології

Резюме до розділу 4

Враховуючи, що гормональна варіабельність лежить в основі індукованої гормонами дисрегуляції їх ефектів, ми поставили завдання оцінити взаємовідносини деяких тропних і стероїдних гормонів і розробити моделі

гіпофізарно-гонадних і надниркових відносин у пацієнок з порушеннями менструального циклу із урахуванням психопатології.

Результати факторного аналізу дозволили нам оцінити значення і взаємозв'язки деяких тропних і стероїдних гормонів у формуванні різних розладів менструальної функції при коморбідній психопатології. Довести роль та значення гормонів, відповідальних за реалізацію стресових станів, яким є саме розлад менструальної функції.

Звертає на себе увагу, що при формуванні АМК ендокринні вісі ГГА та ГГГ функціонують тандемно і двонаправлено (активація однієї може модулювати ефект другої) про що свідчить – Ф1. Особливо це проявляється при АМК з коморбідними невротичними розладами. При ОМ, на перший план виходять розлади гіпофізарно-гонадної системи, які найбільш виразно проявляються у дівчат без коморбідної патології. Другий по значущості фактор у дівчат як з АМК, так і ОМ, це співвідношення кортизолу і ДГЕА-С, як альтернативного індексу активності надниркових залоз і чистого впливу кортизолу. При ОМ він не має розбіжностей в залежності від коморбідної патології з боку психічної сфери. При АМК він найнижчий у підлітків з депресивними станами, що може свідчити про виснаження адаптаційних можливостей у цієї когорти дівчат. Третій фактор має свої відмінності у пацієнок з різними типами порушень менструальної функції і свідчить при ОМ про тісний зв'язок гонадотропних гормонів. При АМК простежуються сформовані від'ємні взаємовідносини статевого гормону естрадіолу і ФСГ.

Тобто ми довели участь гормонів кори наднирників у формуванні розладів менструальної функції, з'ясували особливості взаємовідносин кортизолу і ДГЕА-С при різних за типом порушеннях менструацій і виявили їх особливості в залежності від психопатології, що надає змістовну інформацію про індивідуальні відмінності щодо реалізації реакцій на стрес.

Таким чином встановлено, що розлади менструальної функції за різними типами обумовлені специфічними патогенетичними механізмами, серед яких найважливішими поряд з порушеннями гонадотропної, пролактинсинтезуючою

функціями гіпофізу, стероїдогенезу є взаємозв'язки між кортизолом і дегідроепіандростероном-сульфатом, відповідальними за реакцію на стрес.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 4 розділу:

1. Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г. Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією. Здоров'я дитини. 2023; 5 (18): 16-22 SCOPUS

2. Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О. Оцінка адаптаційно-компенсаторних можливостей дівчат з розладами менструальної функції. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4(132): 56-61. SCOPUS

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕР АДАПТАЦІЙНО-КОМПЕНСАТОРНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ ДІВЧАТ З РОЗЛАДАМИ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

Статеве дозрівання це процес переходу від дитячої до дорослої репродуктивної здатності, який управляється реактивацією гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою системами після тривалого періоду спокою у середині дитинства. У дівчат менархе є маркером настання статевої зрілості. Становлення менструальної функції дуже складний, багатоступінчастий процес [187,188,189]. Його порушення необхідно розглядати в контексті не тільки пубертатної перебудови та психологічного розвитку, але і виникнення розладів адаптації. Ми розглядали процеси адаптації з позицій вивчення рівнів кортизолу, інсуліну та їх співвідношення. Вісь гіпоталамо-гіпофіз-надниркові залози (ГГН) являє собою основну біологічну систему організму, яка реагує на неминучі або передбачувані загрози та стресори (запальні, травматичні або психологічні) за допомогою активації реакції, що включає викид глюкокортикоїдів у системний кровоток наднирниками. Не менш важливим маркером стресу вважається інсулін, який виявляє виражений контррефлекс по відношенню до глюкокортикоїдів [190,191,192,193]. Характер ендокринної реакції організму може змінюватися, саме тому стан напруги рекомендують визначати не за абсолютним вмістом глюкокортикоїдів або інсуліну, а за величиною коефіцієнта К/ІРІ.

Середні базальні рівні глюкози, кортизолу в дівчат з порушеннями менструальної функції (АМК та ОМ) знаходилися у межах фізіологічних значень (табл.5.1).

Середній вміст у сироватці крові інсуліну, а також значення індексу НОМА у підлітків з порушеннями менструального циклу були вірогідно вищими ніж у дівчат із групи порівняння. У пацієток з АМК концентрація ІРІ, індекс НОМА значно перебільшували аналогічні показники дівчат з ОМ.

Таблиця 5.1

Середні значення кортизолу, інсуліну, глюкози, кортизол-інсулінового індексу та індексу НОМА у пацієток з розладами менструальної функції

Показники	Статистичні показники	Групи		
		АМК	ОМ	порівняння
К, нмоль/л	n M ± SD Me	82 395,5 ± 195,8 391,0	90 422,8 ± 227,7 387,0	47 491,8 ± 217,6 424,0
Глюкоза, ммоль/л	n M ± SD Me	70 4,9 ± 0,71 4,9	77 5,0 ± 0,5 4,9	47 5,1 ± 0,5 5,1
ІРІ мкМО/мл	n M ± SD Me	70 21,5 ± 14,9*** 18,8	77 15,8 ± 7,4* 14,9	47 12,5 ± 5,4 12,0
НОМА, од	n M ± SD Me	70 4,6 ± 2,2*** 4,3	77 3,6 ± 1,9* 3,5	47 2,8 ± 1,2 2,8
К/ІРІ	n M ± SD Me	70 25,0 ± 17,1 20,3*** 0,38	77 34,0 ± 27,2 28,5* 0,52	47 64,5 ± 38,9 53,3 1,0
Примітки: *p < 0,01-0,001 по відношенню до групи порівняння; ** p < 0,02-0,001 при співставленні груп АМК та ОМ між собою				

Враховуючи, що кортизол є одним з біологічних маркерів стресу, який може впливати на збільшення вироблення глюкози в печінці та секрецію інсуліну ми проаналізували вміст глюкози та інсуліну в залежності від рівня кортизолу. Було виявлено три типи реакції з боку надниркових залоз, які виражалися у підвищенні рівня К вище 75 і 90 перц., зниженні (нижче 10 перц.) та коливаннях його в межах фізіологічних значень. При значеннях кортизолу більше 90 перцентилі середній рівень глюкози, ІРІ і індексу НОМА в дівчат-підлітків з ОМ не відрізнявся від нормативних значень, а у хворих на АМК ці показники були значно вищі ніж у підлітків з ОМ (рис.5.1). Тобто метаболічні порушення з боку вуглеводного обміну на тлі підвищення вмісту кортизолу більш притаманні хворим з АМК.

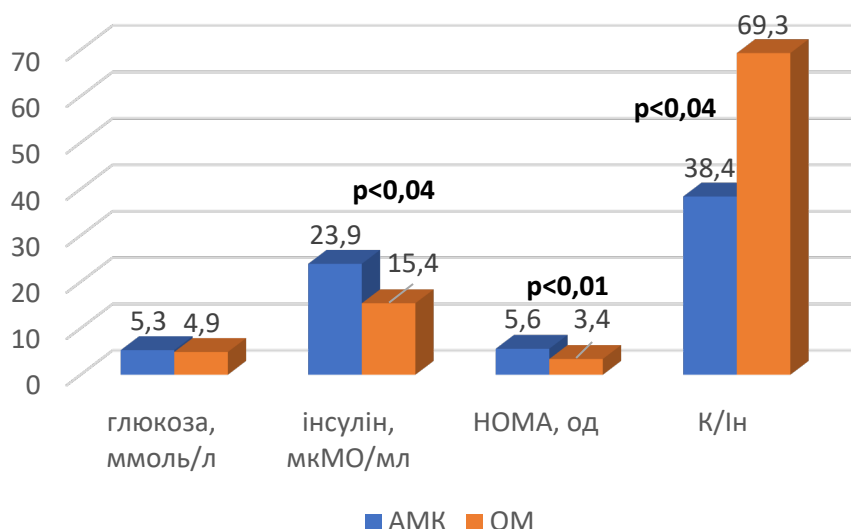


Рис. 5.1. Середні значення глюкози, ІРІ, індексів НОМА та К/Ін у пацієток з порушеннями менструального циклу при рівні К вище 90 перц.

Відношення К/Ін в дівчат з ОМ в 1,8 рази перебільшувало аналогічний показник підлітків з АМК ($p < 0,04$) і було трохи більшим ніж в групі порівняння, що свідчить про задовільну реакцію переносимості стресу. При АМК цей коефіцієнт знижався, що може вказувати на виснаження адаптаційних можливостей організму. Така ж ситуація простежувалася і при підвищенні кортизолу вище 75 перцентилі (рис. 5.2).

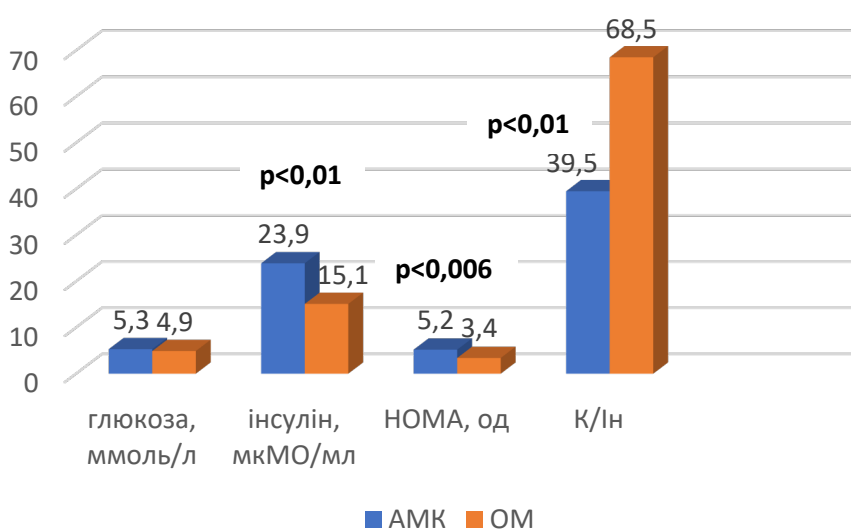


Рис. 5.2. Середні значення глюкози, ІРІ, індексів НОМА та К/Ін у пацієток з порушеннями менструального циклу при рівні К вище 75 перц.

При рівні кортизолу в межах фізіологічних значень вміст глюкози і ІРІ не виходив за межі нормативних коливань, проте середня концентрація глюкози в дівчат з АМК була вірогідно більшою, ніж в підлітків з ОМ (рис. 5.3). Середнє значення індексу НОМА в пацієток з АМК перебільшувало порогове в 3,5 од і було вірогідно вище ніж в дівчат з ОМ ($p < 0,01$). Коефіцієнт напруги (К/Ін) не мав суттєвої різниці в залежності від типу порушень і був значно зниженим. Відсутність змін вмісту К та ІРІ в сироватці крові може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій організму дівчат-підлітків з розладами менструацій.

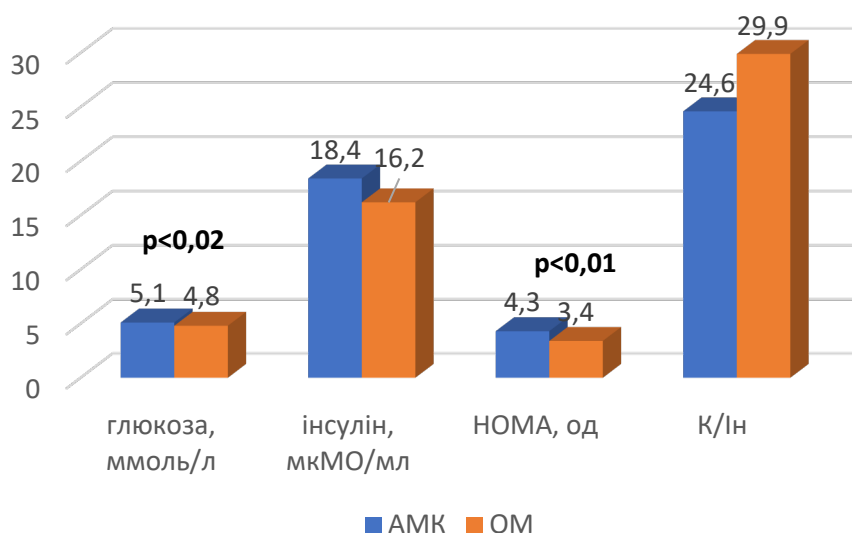


Рис. 5.3. Середні значення глюкози, ІРІ, індексів НОМА та К/Ін у пацієток з порушеннями менструального циклу при рівні К в межах нормативних значень

Частота відхилень рівня К у бік зниження реєструвалася у 15,9 % хворих на АМК і у 12,5 % у пацієток з ОМ. Треба зазначити, що середні значення глюкози крові у них не перебільшували нормативних коливань, а ось рівні ІРІ, індексу НОМА були вищі фізіологічних значень. Коефіцієнт напруги, навпаки, був дуже низьким, що може свідчити про серйозне виснаження адаптаційних можливостей (рис.5.4).

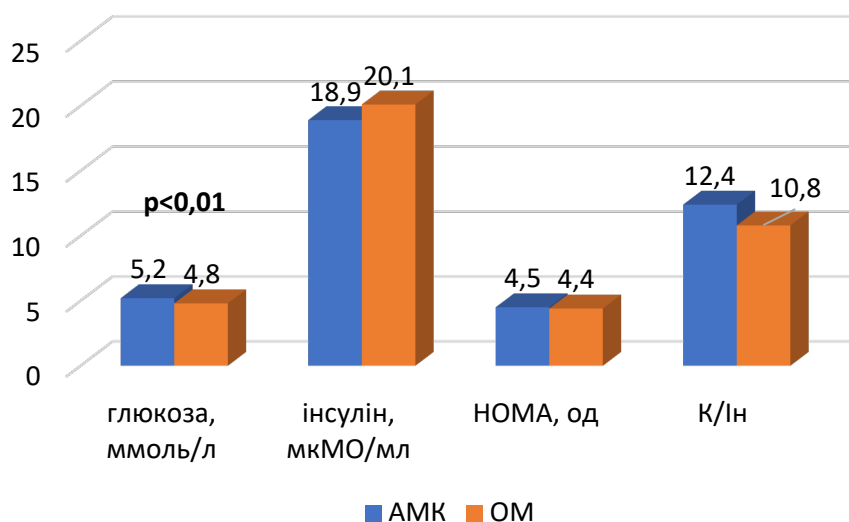


Рис. 5.4. Середні значення глюкози, ІРІ, індексів НОМА та К/Ін у пацієток з порушеннями менструального циклу при рівні К нижче 10 перц.

Ми проаналізували вміст кортизолу, інсуліну та значення коефіцієнта напруги (К/Ін) у пацієток в залежності від тривалості порушень менструальної функції на момент звернення по медичну допомогу.

Аналіз вчасного звернення за медичною допомогою підлітків з ОМ, тобто відразу після затримки місячних не більше ніж на 2-3 тижня, з'ясував, що тільки 13,9 % дівчат зверталася по допомогу в цей термін. Більшість пацієток (62,7 %) була оглянута лікарями після двох, а то і трьох років існування порушень. Тобто тільки кожна сьома дівчина зверталася до лікаря в ранні строки після виникнення порушень менструальної функції. Більша частина підлітків потрапляла у поле зору лікарів після довгого існування розладів менструальної функції. Дівчата з АМК, які зверталися по допомогу при існуванні кровотечі не більше 10 днів склали тільки 22,8 %. Ще 21,6 % хворих зверталися до лікаря при кровотечі до 2 тижнів. Майже 10 % пацієток прийшли до лікаря після 6 тижнів існування маткової кровотечі.

У хворих на АМК вміст К та ІРІ зростав в 1,3 рази з продовженням терміну маткової кровотечі, проте це не набувало статистичної значущості. Співвідношення К/Ін, навпаки зростало на тлі продовження маткової кровотечі.

Можна припустити, що перші ознаки маткової кровотечі для дівчинки є дуже великою стресовою ситуацією, згодом організм дівчинки пристосовується до маткової кровотечі, якщо це не супроводжується дуже різким зниженням рівня гемоглобіну.

У підлітків з ОМ інша ситуація. У них, навпаки, з подовженням існування порушень менструального циклу рівень К знижується, а ІРІ значно підвищується ($p < 0,02-0,05$). Напруга компенсаторних реакцій (коефіцієнт К/Ін) знижується з подовженням терміну існування розладу менструального циклу майже в 1,9 рази ($p < 0,005$).

Отримані результати свідчать про розлади механізмів переносимості стресу організмом дівчат-підлітків, які залежали від типу порушень менструацій.

Таким чином, виявлені зміни в гормональній регуляції при розладах менструальної функції, які несуть додаткову інформацію про порушення адаптації до стресу та стан компенсаторних можливостей організму дівчинки, розширюють уявлення про патогенетичні механізми цих розладів і можуть бути використанні як при оцінці стану адаптації, так і розробці відповідних профілактичних стратегій.

Наступний етап включав визначення середніх базальних рівнів глюкози, кортизолу, інсуліну та співвідношення К/ІРІ в дівчат з порушеннями менструальної функції в залежності від психопатології.

Вміст глюкози у хворих на АМК не мав різниці в залежності від психопатології і не відрізнялися від групи порівняння (табл.5.2). Рівень ІРІ та індекс НОМА були значно вищими ніж в групі порівняння, проте суттєвих розбіжностей в залежності від психічних розладів виявлено не було. Рівень кортизолу у хворих на АМК без психопатології суттєво не відрізнявся від групи порівняння. У дівчат з невротичними розладами спостерігалось зниження його вмісту і найнижчий він був у підлітків з депресією. Коефіцієнт напруги (К/ІРІ) був вірогідно меншим по відношенню до групи порівняння. Найменшими ці значення реєструвалися у хворих з АМК і депресією, майже в 1,5 рази по відношенню до дівчат без психопатології і в 1,3 рази по відношенню до пацієнток

з невротичними розладами. Тобто у дівчат з АМК виявлені ендокринні відхилення, які свідчать про порушення механізмів переносимості стресу. Найбільші зміни відмічаються у хворих на АМК з коморбідною депресією.

Таблиця 5.2

Середні значення кортизолу, інсуліну, глюкози, кортизол-інсулінового індексу та індексу НОМА у пацієток з АМК і психопатологією

Гормони	Статистичний показник	Дівчата без психічних порушень	Дівчата з невротичним и розладами	Дівчата з депресивними станами	Група порівняння
Глюкоза ммоль/л	n M ± SD Me	22 4,9±0,4 4,9	30 4,9±0,9 5,0	18 5,0±0,5 4,9	47 5,1 ± 0,5 5,1
ІРІ мкМО/мл	n M ± SD Me	22 19,7±10,5 18,4*	30 19,8±8,4 17,8*	18 20,8±9,5 19,2*	47 12,5 ± 5,4 12,0
НОМА, од	n M ± SD Me	22 4,3±2,3 3,8*	30 4,6±2,2 4,4*	18 4,8±2,3 4,8*	47 2,8 ± 1,2 2,8
К, нмоль/л	n M ± SD Me	25 448,2±273,4 397,6	30 383,0±131,4* 400,4	18 352,7±174,5 * 345,4	47 491,76±217,6 3 424,0
К/ІРІ	n M ± SD Me	22 35,1±30,2 23,8* ** 0,54	30 22,8±14,7 20,9* 0,35	18 17,8±11,5 16,7* 0,25	47 64,5 ± 38,9 53,3 1,0
Примітки: *p<0,05-0,001 з групою порівняння; *p<0,05 при співставленні 1 групи до 2 і 3					

Зниження вмісту кортизолу і підвищення контргормону (інсуліну) вносить певну нестійкість у розвиток захисних реакцій, особливо це виражено у дівчат з АМК і депресією.

У підлітків з ОМ середній рівень глюкози, так як і при АМК, коливався в межах нормативних значень (табл.5.3). Середні значення ІРІ були значно нижче,

ніж у підлітків з АМК, проте у хворих з ОМ без психопатології і при невротичних розладах перебільшували нормативні рівні.

Таблиця 5.3

Середні значення кортизолу, інсуліну, глюкози, кортизол-інсулінового індексу та індексу НОМА у пацієток з ОМ і психопатологією

Гормони	Статистичний показник	Дівчата без психічних порушень	Дівчата з невротичними розладами	Дівчата з депресивними станами	Група порівняння
Глюкоза, ммоль/л	n M ± SD Me	20 5,1±0,7 4,9	32 4,9±0,5 4,9	22 5,0±0,5 4,9	47 5,1 ± 0,5 5,1
ІРІ мкМО/мл	n M ± SD Me	22 15,7±6,5* 14,4	32 15,9±7,4* 15,6	22 14,8±7,2 14,1	47 12,5 ± 5,4 12,0
НОМА, од	n M ± SD Me	22 3,7±1,9 3,9	32 3,8±1,9 3,3	22 3,4±1,8 3,5	47 2,8 ± 1,2 2,8
К, нмоль/л	n M ± SD Me	27 495,9±167,9 383,3	32 395,9±167,9* 383,3	22 396,4±114,9* 397,8	47 491,76±217,6 3 424,0
К/ІРІ	n M ± SD Me	22 37,4±24,7 31,6* 0,59	32 29,8±20,8 25,9* 0,48	22 38,5±25,0 27,9* 0,52	47 64,5 ± 38,9 53,3 1,0
Примітка: *p<0,05-0,001 при співставленні з групою порівняння					

При депресивних станах вміст ІРІ суттєво не відрізнявся від групи порівняння. Індекс НОМА не мав вірогідних відмінностей від групи порівняння на відміну від пацієток з АМК. Рівень кортизолу, так як і при АМК значно знижувався у хворих з ОМ і психопатологією. Співвідношення К/ІРІ було значно меншим ніж в групі порівняння, але вищим по відношенню до дівчат з АМК. Зниження вмісту кортизолу при зменшенні рівня інсуліну (по відношенню до

хворих з АМК) може свідчити про те, що організм переходить на більш економний рівень регуляції, що є доцільним механізмом, який розширює межі адаптаційних можливостей за рахунок урівноваження процесів в організмі дівчинки.

Резюме до розділу 5

Традиційно порушення менструальної функції у дівчат-підлітків частіше за все пов'язували з проявами психологічного стресу. Проте досліджень стосовно особливостей адаптаційних реакцій у цієї когорти підлітків практично немає.

У механізмах адаптації значна роль належить координаційній діяльності ендокринних залоз по гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовій осі. Підвищення рівня кортизолу розглядається як нормальна реакція на стрес, яка призводить до каскаду фізіологічних подій. Проте подовження стресової ситуації може порушити механізми зворотного зв'язку, які повертають ці процеси до нормального стану. Підвищена секреція глюкокортикоїдів впливає на метаболізм глюкози, сприяючи глюконеогенезу в печінці, ліполізу в адипоцитах, пригнічуючи поглинання глюкози (адипоцитами та скелетними м'язами), секрецію інсуліну та викликає резистентність до інсуліну [194,195,196] .

Встановлено, що у пацієток з розладами менструальної функції відбуваються значні зміни у механізмах переносимості стресу. Порушується взаємодія стресового гормону кортизолу і не менш важливого гормону з контрфектом по відношенню до глюкокортикоїдів – інсуліну.

Зміна рівня основних адаптогенних гормонів та їх взаємодії обумовлюють неоднорідність стану адаптації при різних порушеннях менструального циклу. Характер ендокринної реакції організму може змінюватися, саме тому стан напруги рекомендується визначати не за абсолютним вмістом глюкокортикоїдів або інсуліну, а за величиною коефіцієнта К/Ін, відсоткове значення якого дає уявлення про стан напруги. Чим вище таке співвідношення, там менше резерв компенсаторних можливостей і вищий стан напруги [197,198].

У дівчат з порушеннями менструальної функції виявлено три типи реакції з боку надниркових залоз, які виражалися у підвищенні рівня К вище 75 і 90 перц, зниженні (нижче 10 перц.) та коливаннях його в межах фізіологічних значень. При значеннях кортизолу більше 90 перцентилі середній рівень глюкози, ІРІ і індексу НОМА в дівчат-підлітків з ОМ не відрізнявся від нормативних значень, а у хворих на АМК ці показники були значно вищі ніж у підлітків з ОМ. Відношення К/ІРІ в дівчат з ОМ в 1,8 рази перебільшувало аналогічний показник підлітків з АМК ($p < 0,04$) і було трохи більшим ніж в групі порівняння, що свідчить про задовільну реакцію переносимості стресу. При АМК цей коефіцієнт знижувався, що може вказувати на виснаження адаптаційних можливостей організму. Така ж ситуація простежувалася і при підвищенні кортизолу вище 75 перцентилі. При рівні кортизолу в межах фізіологічних значень вміст глюкози і ІРІ теж не виходив за межі нормативних коливань. Коефіцієнт напруги (К/Ін) не мав суттєвої різниці в залежності від типу порушень і був значно зниженим. Відсутність змін вмісту К та ІРІ в сироватці крові у відповідь на появу розладів менструальної функції може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій організму дівчат-підлітків з розладами менструацій.

Основні маркери, які характеризують стан напруги мали свої особливості в залежності від коморбідної психопатології. Рівень К суттєво знижувався при наявності психічних відхилень, зменшувалося значення коефіцієнта напруги. Найбільші зміни реєструвалися у хворих з коморбідною депресією, що може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій.

При ОМ, аналогічно АМК, вміст К значно знижувався при коморбідній психопатології. Співвідношення К/ІРІ було нижчим ніж в групі порівняння, але суттєво вищим ніж у дівчат з АМК. Зниження вмісту кортизолу при зменшенні рівня інсуліну (по відношенню до хворих з АМК) може свідчити про те, що організм переходить на більш економний рівень регуляції, що є доцільним механізмом, який розширює межі адаптаційних можливостей за рахунок урівноваження процесів в організмі дівчинки.

Таким чином отримані дані демонструють варіабельність реакцій адаптації у дівчат-підлітків з різними порушеннями менструальної функції та їх особливості у хворих з коморбідною психопатологією.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 5 розділу:

1. Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г. Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією. Здоров'я дитини. 2023; 5 (18): 16-22 SCOPUS

2. Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О. Оцінка адаптаційно-компенсаторних можливостей дівчат з розладами менструальної функції. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4(132): 56-61. SCOPUS

РОЗДІЛ 6

ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ АСОЦІЙОВАНИХ З ПСИХОПАТОЛОГІЄЮ

Система лікувально-профілактичних заходів для нормалізації менструальних порушень в підлітковому віці значною мірою залежить від клінічного перебігу цих розладів, гормонально-метаболичного забезпечення, коморбідної патології. Враховуючи достатньо високу спадкову обтяженість щодо репродуктивних і хронічних неінфекційних захворювань починати профілактичні заходи необхідно з дитинства. Чітко відслідковувати перші ознаки пубертатної перебудови, послідовність і терміни появи вторинних статевих ознак, настання менархе, частоту, регулярність, тривалість та кількість менструальних виділень.

Враховуючи профілактичну направленість роботи служби дитячої та підліткової гінекології і достатньо високий відсоток дівчат з обтяженим сімейним анамнезом (спадкова схильність до репродуктивних порушень реєструвалася в 55,6 % дівчат з АМК та 48,2 % з ОМ, до гінекологічних незапальних хвороб – у 46,3 % та 66,7 %, до психічних розладів – в 44,4 % та 37,0 % відповідно) необхідним є медико-генетичне консультування дівчат до пубертатної перебудови, особливо народжених від матерів із ускладненим перебігом вагітності і пологів.

Наше дослідження дозволило виявити, що у 67,7 % дівчат з АМК і 72,5 % - з ОМ порушення менструальної функції супроводжуються відхиленнями з боку психічного здоров'я. Тільки у третини підлітків з дисрегуляцією менструацій не реєструвалася патологія психічного реєстру.

Результатом комплексного обстеження дівчат-підлітків з розладами менструальної функції, асоційованими з патологією психічного реєстру, стало

з'ясування особливостей клінічного перебігу, гормонально-метаболічного забезпечення, проявів стресу, адаптаційно-компенсаторних можливостей.

Сьогодні підкреслюється важливість розуміння взаємозв'язків між гормонами, а не вивчення гормонів ізольовано. Розгляд координації дій гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної систем є одним із способів вивчення того, як системи, що керують реакцією на стрес, коваріюють під час критичних періодів.

Кортизол і ДГЕА є гормональними кінцевими продуктами активації ГГА, чий компенсаційні ефекти сприяють ефективному управлінню стресорами. Протидіючи ефектам кортизолу, ДГЕА-С підтримує опосередкований ГГА зв'язок з областями мозку вищого порядку. Скоординована активність кортизолу та ДГЕА-С має вирішальне значення в реакціях на стрес. Дисфункцію осі ГГА краще визначати по співвідношенню К/ДГЕА-С.

Поглиблене гормональне дослідження з'ясувало, що у 23,8 % дівчат з АМК і 23,5 % - з ОМ відбуваються зміни в секреції кортизолу. Майже у половини підлітків з ОМ (48,8 %) і в 1,3 рази частіше при АМК (60 %) змінюється рівень ДГЕА-С. Причому для пацієток з АМК більш характерним було вірогідне збільшення низьких значень і зменшення високих по відношенню до хворих з ОМ ($p_1 < 0,0001$; $p_2 < 0,004$). Найчастіше підвищені рівні ДГЕА-С реєструвалися при наявності психопатології. Співвідношення К/ДГЕА-С мало відхилення своїх значень більш ніж у половини хворих з розладами менструальної функції (60 % у дівчат з АМК і 51,3 % у підлітків з ОМ). Підвищення цього коефіцієнту значно частіше реєструвалося у хворих з АМК по відношенню до дівчат з ОМ ($p < 0,04$). Високі значення співвідношення К/ДГЕА-С свідчать про дисоціацію секреції цих гормонів і більш негативні наслідки для психічного здоров'я.

Про зміни гормональної регуляції додаткову інформацію дає визначення стану адаптаційно-компенсаторних можливостей організму, за рахунок обчислення коефіцієнту напруги (К/ІРІ). У 87,3 % дівчат з АМК були зміни у значеннях цього коефіцієнту, у дівчат з ОМ ці відхилення реєструвалися значно рідше – 68, % ($p < 0,04$). Підвищення співвідношення К/ІРІ спостерігалось в

поодиноких випадках, як у хворих АМК, так і ОМ, зниження реєструвалося у переважної більшості: у 85,7 % дівчат з АМК і у 57,6 % підлітків з ОМ, що значно рідше ($p < 0,0001$). При АМК відсоток дівчат з низькими цифрами К/ІРІ збільшувався при поєднанні з коморбідною психопатологією і був найвищим при депресивних станах. У пацієток з ОМ цього не відбувалося. Коефіцієнт адаптаційної напруги у 12,7 % хворих з АМК і 32 % з ОМ, що значно частіше ($p < 0,0001$), коливався в межах нормативних значень. Відсутність змін вмісту К та ІРІ в сироватці крові у відповідь на появу розладів менструальної функції може свідчити про певну нестійкість щодо розвитку захисних реакцій організму дівчат-підлітків з розладами менструацій. Підвищення коефіцієнту К/ІРІ може свідчити про напруженість процесів адаптації, зниження резервів. Зниження коефіцієнта напруги вказує на виснаження адаптаційних можливостей.

Все це диктує необхідність розробки втручання, спрямованого на зниження рівня стресу і підвищення адаптаційних можливостей у цих дівчат-підлітків, яке зможе значно допомогти зменшити тяжкість існуючих симптомів, а також знизити ризик появи небезпечних ускладнень.

Тривала комплексна медикаментозна терапія не завжди буває ефективною. Персоніфікований підхід до кожної дівчинки, врахування даних гормонально-метаболічних зсувів, нових даних, отриманих в результаті виконання цієї роботи щодо проявів стресу і змін в адаптаційно-компенсаторних реакціях організму дівчинки вимагають розробки удосконаленої стратегії диференційного підходу до лікувальних і профілактичних заходів.

На етапі сімейних лікарів, педіатрів, лікарів гінекологів дитячого та підліткового віку:

- профілактика і лікування інфекційних захворювань
- своєчасна діагностика і лікування інфекційно-запальних захворювань статевої системи
- своєчасна діагностика та лікування соматичної, ендокринної, нервово-психічної патології
- моніторинг фізичного і статевого розвитку

- просвітницька робота з батьками і дівчатами щодо термінів статевого дозрівання, становлення менструальної функції, шкідливого впливу ранніх статевих стосунків, використання контрацептивів
- боротьба зі шкідливими звичками.

На етапі виявлених порушень менструальної функції необхідно проведення своєчасних повноцінних реабілітаційних заходів. З метою раннього виявлення і адекватного лікування порушень з боку психічної сфери, проявів стресу, відхилень в стані адаптаційно-компенсаторних можливостей необхідне консультування суміжних спеціалістів і додаткове визначення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Основне лікування аномальних маткових кровотеч включало використання симптоматичної негормональної терапії: утеротонічні засоби, що зупиняють кровотечу (транексам, перитол (в залежності від віку та маси тіла дівчини), мефенамінова кислота), загальностимулюючі препарати (тіотриазолін), фізіотерапевтичне лікування, спрямоване на регуляцію функції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу (електросон, електрофорез Са і Вг на коміркову зону). При наявності залізодефіцитної анемії після консультації гематолога - препарати заліза перорально або парентерально в залежності від стану вираженості анемії (тотема, сорбіфер дурулес тардіферон, феррум-лек). При неефективності негормонального лікування протягом 7-10 діб і вираженої анемізації проводилась гормонотерапія з використанням однофазних КОК (регулон, ригевидон, міналі і ін.) або гестагенних препаратів (дуфастон, утрожестан) до гемостазу. Лікування олігоменореї включало використання базисної негормональної терапії, яка складалась з вітаміно-мінеральних комплексів (нікотинова кислота, вітаміни групи В1, В6), фолієвої кислоти, вітаміну Е, натрію аденозінтрифосфат, тіотриазоліну. При гіпоплазії матки проводились фізіотерапевтичні процедури: ультрафонофорез Віт Е, грязьові аплікації, магнітотерапія на проекцію матки і яєчників. При вираженій дисгонадотропінемії, гіпо- або гіпергонадотропінемії - фізіотерапевтичні процедури, спрямовані на регуляцію функції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу.

Окрім основного лікування окремих нозологічних форм розладів менструальної функції, потрібно додатково включати проведення психотерапевтичного лікування.

Враховуючі результати наших досліджень та зареєстровані невротичні, депресивні та тривожно – депресивні психопатологічні прояви у пацієнток з порушеннями менструальної функції алгоритм надання медичної та психологічної допомоги повинен містити в собі поєднання психофармакотерапії та психотерапії (табл. 6.1).

При виборі методів фармакологічної терапії і психотерапії ми враховували індивідуальні особливості психічного і психологічного стану дівчинки. Вирішальне значення, належить розумінню того, що, діючи через різні шляхи (психотерапія – безпосередньо через систему соціально-психологічних зв'язків хворого, а психофармакотерапія (біологічна терапія) – шляхом нормалізації патологічної активності центральної нервової системи) усі можливі лікувальні втручання реалізують свій кінцевий ефект на рівні єдиної функціонально-динамічної системи, що визначає можливості корекції патологічних порушень і психічної дезадаптації. Тому система медичної допомоги дівчатам з порушеннями менструальної функції і коморбідною психопатологією, вимагає переорієнтації традиційної спеціалізованої медичної допомоги і зближення її з психіатричною.

Враховуючи клінічну картину особливостей психічних розладів у дівчат з розладами менструальної функції з метою корекції психоемоційного радикалу нами була запропоновано включення в терапію хворих дівчат препаратів, що забезпечить корекцію як дисфункції мозку, так і психопатологічної симптоматики. Такими препаратами є Гамалате В6 у комплексі з МагнеВ6. Гамалате В6 містить комбінацію активних речовин: ГАМК, аміно- β -оксимасляну кислоту, вітамін В6 (піридоксину гідрохлорид), які є природними компонентами тканин головного мозку, і магнію глутамату гідробромід (МГГ). Препарат має нейрорегулюючу дію на процеси в головному мозку, викликає легкий седативний та церебротонічний ефекти. ГАМК утворюється в мозку за рахунок

декарбоксілювання глутамінової кислоти. ГАМК може знову перетворюватися на свого попередника (глутамінову кислоту) за допомогою механізму трансамінування, який каталізується ферментом ГАМК- α -кетоглутарат-трансаміназою (ГАМК-Т), коензимом також виступає вітамін В6.

Магній сприяє зниженню рівня стресу і тривожності, покращує якість сну. Магній, гальмуючи розвиток процесів збудження в центральній нервовій системі і знижуючи чутливість організму до зовнішніх подразників, виконує функцію природного антистресового компонента. Вітамін В6 бере участь у синтезі серотоніну, нейромедіатора, відповідального за настрій і почуття задоволення. Саме комбінація магнію і В6 допомагає поліпшити емоційний стан та знизити рівень депресивного прояву, знизити дратівливість, тривогу, втомлюваність, порушення сну.

При депресивному радикалі у дівчат з порушеннями менструального циклу доцільно до названої фармакологічної терапії додавати психотерапевтичне втручання. При роботі з депресіями ефективні такі методи, як метод гештальт-експерименту, метод діалогу, робота з полярностями, методи тілесного уявлення, психодраматичне програвання ситуацій та ін.

Психоемоційний фон хворих дівчат-підлітків нормалізувався поступово. Динаміка спостереження за дівчатами-підлітками свідчить про достовірне зменшення показників при невротичних розладах таких ключових симптомів як тривога (з 60,4 % до 43,1 %) та астенія (з 100 % до 64,5 %) на фоні проведеної запропонованої фармакотерапії.

Характеризуючи клінічне ядро депресивного розладу у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції можна відзначити позитивну динаміку таких психічних симптомів, як тривога (з 87,5 % до 52,3 %) і зниження настрою (з 100 % до 53,1 %) після курсу фармако- та психотерапії і відсутність достовірних відмінностей в динаміці показника дисфорії (з 66,6 % до 63,3 %) через 1-2 місяці після лікування.

Наявність коморбідної психопатології у 1,5 рази знижувала ефективність негормональної терапії та у 3,5-4 рази збільшувала кількість рецидивів. За

відсутності супутньої патології ефективність негормональної терапії становила 81,8%, рецидиви реєструвалися лише в 16,7%.

Тому створено і апробовано нові удосконалені методи корекції порушень менструальної функції, які складаються з традиційної (базової) терапії з додатковим застосуванням розроблених фармакотерапевтичних та психотерапевтичних втручань, впровадження яких дозволило підвищити ефективність лікування через 3 місяці у дівчат з АМК з 62,5 % до 87,5 %, а підлітків з ОМ з 69,8 % до 78,0 %.

Отримані дані вказують на необхідність формування програм терапевтичного втручання і медико-психологічного супроводу дівчат підлітків з розладами становлення менструальної функції, що мають особливості психоемоційного стану з вектором корекції саме емоційних порушень.

Виявлення клініко-психологічних особливостей у дівчаток-підлітків із розладами гінекологічної сфери є невід'ємною частиною сучасного лікування, психопрофілактики та психокорекції хворих, що дозволить удосконалити надання їм медико-психологічної допомоги. Іншими словами, робота з охорони репродуктивного здоров'я молоді має здійснюватися на комплексній основі; в ній повинні брати участь як лікарі - гінекологи, так і психотерапевти, клінічні психологи та, при необхідності, психіатри. Враховуючи, що в Україні зараз йде повномасштабна війна, потребують значного розширення психологічні дослідження в галузі підліткової гінекології, які мають безпосереднє відношення до виконання важливого завдання щодо забезпечення повноцінного розвитку підростаючого покоління.

Диференційний підхід до лікувальних і профілактичних заходів дівчат-підлітків з розладом менструальної функції, коморбідних з психоемоційними розладами:

- персоніфікований підхід до кожної дівчинки;
- врахування даних гормонально-метаболічних зсувів;

- зміни в адаптаційно-компенсаторних реакціях організму дівчинки під проявів стресу.

Етап сімейних лікарів, педіатрів, лікарів гінекологів дитячого та підліткового віку:

- профілактика і лікування інфекційних захворювань;
- своєчасна діагностика і лікування інфекційно-запальних захворювань статевої системи, соматичної, ендокринної, нервово-психічної патології;
- моніторинг фізичного і статевого розвитку;
- просвітницька робота з батьками і дівчатами щодо термінів статевого дозрівання, становлення менструальної функції, шкідливого впливу ранніх статевих стосунків, використання контрацептивів;
- боротьба зі шкідливими звичками.

Етап виявлення порушень менструальної функції:

- проведення своєчасних повноцінних реабілітаційних заходів;
- консультування суміжних спеціалістів;
- додаткове визначення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (з метою раннього виявлення і адекватного лікування порушень з боку психічної сфери, проявів стресу, відхилень в стані адаптаційно-компенсаторних можливостей).

Основне лікування окремих нозологічних форм розладів менструальної функції (ОМ, АМК):

- фармакотерапевтичне;
- фізіотерапевтичне.

Виявлення розладів психоемоційної сфери:

невротичні: - вітамінотерапія (МагнеВ6);

- нейрометаболічні препарати (ГамалатеВ6).

депресивні: - вітамінотерапія (МагнеВ6), нейрометаболічні препарати (ГамалатеВ6);

- психотерапія: психоосвітня робота; когнітивно-поведінкова терапія; сімейна терапія; арт-терапія.

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати 6 розділу:

1. Dynnik V.O., Bagatska N.V., Dynnik O.O., Verchoshanova O.G., Havenko H.O. Comorbid pathology issues in pediatric gynecology. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 8(128): 32-36. SCOPUS

2. Mykhailova I., Mitelov D., Matkovska T., Havenko H., Mykhailova S. Diagnostic technology of emotional and behavioral disorders in children in the context of war and combat operations in Ukraine The III International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation» Pisa, Italian Republic: European Scientific Platform. September 30, 2022: 96.

3. Гавенко Г.О. Мультидисциплінарний підхід до спостереження дівчат з порушеннями менструального циклу. Матеріали І міжнародної наукової конференції «Цифрове наукове суспільство: соціально-економічні, правові та міжнародні аспекти» 15.09.2023; м. Львів, Україна. 155-156

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і рішення наукової задачі щодо поглиблення уявлення патогенезу розладів менструальної функції у дівчат-підлітків з коморбідною психопатологією. Визначено відмінності гормональних змін, які залежали від типу порушень і коморбідної психопатології. Виявлені особливості дозволять забезпечити своєчасну діагностику психоемоційних розладів, що сприятиме підвищенню ефективності діагностики, лікування та профілактики порушень менструальної функції у дівчат-підлітків.

2. Встановлені особливості фізичного розвитку у дівчат з різними типами порушень менструальної функції. Статевий розвиток, який відповідав паспортному значно частіше виявлявся у підлітків з ОМ ніж у хворих з АМК ($p < 0,001$). Прискорення темпів статевого розвитку на 2 роки і більше серед 11-13 річних підлітків відзначалося у 62,6 % хворих на АМК і статистично значуще менше у пацієток з ОМ - 30,0 % ($p < 0,01$). Ретардація статевого розвитку не мала суттєвої різниці при порівнянні хворих на АМК і ОМ. Середній вік менархе у дівчат з АМК був статистично нижчим ніж у хворих з ОМ ($p < 0,0001$), як при різному ІМТ, так і при наявності психопатології. Раннє менархе (до 11 років) частіше спостерігалось у хворих на АМК ніж у дівчат з ОМ ($p < 0,003$), частіше це відмічалось при надлишковій масі тіла як при АМК, так і ОМ.

3. Аналіз родоводів, проведений у сім'ях підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною психопатологією, показав значну роль спадкових факторів у виникненні цих порушень. Розлади репродуктивної системи у родичів хворих з порушеннями менструального циклу реєструвалися з однаковою частотою як серед пацієток з АМК, так і ОМ (55,6 % та 48,2 %). Незапальні гінекологічні захворювання (ендокринного походження) значно частіше (більше ніж у 2 рази) відзначалися серед матерів дівчат з ОМ (66,7 % проти 46,3 % при АМК, $p < 0,004$). Виявлено спадкову обтяженість до психічних розладів – в 44,4 % та 37,0 % сім'ях хворих дівчат.

4. Цитогенетичний аналіз у дівчат з аномальними матковими кровотечами та олігоменореєю, що коморбідні з психопатологією, виявив підвищений рівень спонтанного мутагенезу в лімфоцитах крові хворих пацієнток, який перевищував в 3,6 та 4,9 разів рівень хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові здорових дівчат за рахунок аберацій хроматидного типу. Значне підвищення рівня хромосомних аберацій в лімфоцитах крові хворих дівчат вказує на виражену нестабільність їх геному.

5. Порівняння гормонального статусу пацієнток з АМК і ОМ виявило що АМК частіше виникають на тлі фізіологічних коливань гонадотропних гормонів, значно рідше АМК супроводжуються підйомом ЛГ, ФСГ. Для ОМ більш характерним є формування на тлі високих значень ЛГ, співвідношень ЛГ/ФСГ та ПРЛ. У дівчат з ОМ розлади менструацій по відношенню до підлітків з АМК вірогідно частіше супроводжувалися гіпоестрогенією ($p < 0,04$), підвищеним вмістом тестостерону ($p < 0,05$) і співвідношення Т/Е₂ ($p < 0,01$), найбільші відхилення відбувалися при коморбідній депресії. Все це свідчить про різні механізми розвитку захворювань, а дівчат-підлітків з ОМ змушує віднести при порушеннях, що продовжуються, до групи ризику по можливому формуванню в майбутньому СПКЯ.

6. З'ясовано, що у хворих з ОМ такі параметри гормонального забезпечення як К, Т, ДГЕА-С, які відповідальні за реалізацію стресових навантажень були значно більшими ніж у пацієнток з АМК. Співвідношення К/ДГЕА-С, який вивчається як індикатор функціонування гіпофізарно-наднирникової системи, був нижчим у пацієнток з ОМ по відношенню до дівчат з АМК, що свідчить про більшу адаптованість організму дівчаток з ОМ як без наявної психопатології, так і при відхиленнях психічного здоров'я.

7. Побудовано математичні моделі основних патогенетичних механізмів розладів менструальної функції, доведено що вагомими є взаємовідносини гіпофізарно-адrenalової та гіпофізарно-гонадної систем, які мають вирішальне значення для балансу стресової системи.

8. З'ясовано, що характер адаптаційно-компенсаторних можливостей у дівчат з розладами менструальної функції залежав від взаємодії адаптогенних гормонів (кортизол, інсулін). Стан напруги за коефіцієнтом К/ІРІ в дівчат з ОМ в 1,8 рази перебільшував аналогічний показник підлітків з АМК ($p < 0,04$) і був трохи більшим ніж в групі порівняння, що свідчить про задовільну реакцію переносимості стресу. При АМК цей коефіцієнт знижався, що може вказувати на виснаження адаптаційних можливостей організму. Основні маркери, які характеризують стан напруги, мали особливості своїх значень в залежності від коморбідної психопатології.

9. Обґрунтована необхідність мультимодального підходу до призначення лікувальних та профілактичних заходів у дівчат пубертатного віку з розладами менструального циклу з коморбідною психопатологією. На підставі одержаних результатів запропоновані вдосконалені комплекси негормональної терапії із включенням психотерапії та психофармакотерапії, впровадження яких дозволило підвищити їх ефективність лікування у дівчат з АМК з 62,5 % до 87,5 %, у підлітків з ОМ з 69,8 % до 78,0 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дівчат-підлітків діагностика розладів менструальної функції повинна бути комплексною і включати оцінку клініко-анамнестичних, антропометричних даних, рівня статевого дозрівання, гормональних показників, огляду мультидисциплінарної команди фахівців.

При виявленні відхилень з боку психічного здоров'я необхідно комплексне динамічне спостереження з обов'язковими консультаціями психіатра і психолога для своєчасного і адекватного призначення додаткової терапії.

2. Для виявлення дівчат-підлітків з розладами менструальної функції на тлі стресової ситуації необхідно додаткове обстеження з включенням гормонів адреналової системи – кортизола і ДГЕА-С. Значення їх співвідношення може слугувати додатковим критерієм для призначення психологічного супроводу.

3. З метою встановлення рівня адаптаційних можливостей дівчат-підлітків з розладами менструальної функції потребує визначення співвідношення кортизол/інсулін для своєчасного визначення дезадаптаційних розладів і призначення препаратів, які активують адаптаційні можливості організму. Це дасть змогу підвищити ефективність лікувальних і профілактичних заходів, знизити ризики ускладненого перебігу і рецидивування захворювання.

4. Дівчатам з порушеннями менструальної функції (ОМ, АМК) необхідно проводити медико-генетичне консультування, яке передбачає збір родоводу (виявлення негативних екзогенних та ендогенних чинників і спадкову схильність до хронічних неінфекційних захворювань) і проведення цитогенетичного дослідження (визначення каріотипу хворої та можливі структурні перебудови в хромосомному апараті).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна служба статистики України. Інститут демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи Національної академії наук. <http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/>
2. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018/MG Munro, HOD Critchley, IS Fraser//International Journal of Gynecology & Obstetrics Volume 143, Issue 3. P.393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>
3. Padda J, Khalid K, Hitawala G, Batra N, Pokhriyal S, Mohan A, Zubair U, Cooper AC, Jean-Charles G. Depression and Its Effect on the Menstrual Cycle. *Cureus*. 2021 Jul 21;13(7):e16532. doi: 10.7759/cureus.16532. PMID: 34430141; PMCID: PMC8378322
4. Alsolami, F.J., Azzeh, F.S., Ghafouri, K.J. et al. Determinants of breast cancer in Saudi women from Makkah region: a case-control study (breast cancer risk factors among Saudi women). *BMC Public Health* 19, 1554 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7942-3>
5. Klimes-Dougan B, Begnel E, Almy B, Thai M, Schreiner MW, Cullen KR. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed adolescents with non-suicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Apr;102:216-224. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.004. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30590339
- 6 Wang L, Yan B, Shi X, Song H, Su W, Huang B, Zhang Y, Wang S, Lv F, Lin M, Li X. Age at menarche and risk of gestational diabetes mellitus: a population-based study in Xiamen, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Apr 25;19(1):138. doi: 10.1186/s12884-019-2287-6. PMID: 31023245; PMCID: PMC6482560.
7. Maurya P, Meher T, Muhammad T. Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 2022 Apr 14;22(1):758. doi: 10.1186/s12889-022-13196-8. PMID: 35422014; PMCID: PMC9011997.

8. Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2019 Oct 11;14(10):e0223329. doi: 10.1371/journal.pone.0223329. PMID: 31603907; PMCID: PMC6788722.
9. Quraishi S. R. et al. Are menstrual problems associated with the mental health? A cross sectional study among the Graduation college girls //IIUM Medical Journal Malaysia. – 2015. – T. 14. – №. 2. doi:<https://doi.org/10.31436/imjm.v14i2.435>
10. Maqbool R, Maqbool M, Zehravi M, Ara I. Menstrual distress in females of reproductive age: a literature review. *Int J Adolesc Med Health*. 2021 Jul 22;34(2):11-17. doi: 10.1515/ijamh-2021-0081. PMID: 34293834.
11. Shin, H., Jeon, S. & Cho, I. Factors influencing health-related quality of life in adolescent girls: a path analysis using a multi-mediation model. *Health Qual Life Outcomes* 20, 50 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12955-022-01954-6>
12. Chronister BN, Gonzalez E, Lopez-Paredes D, Suarez-Torres J, Gahagan S, Martinez D, Barros J, Jacobs DR Jr, Checkoway H, Suarez-Lopez JR. Testosterone, estradiol, DHEA and cortisol in relation to anxiety and depression scores in adolescents. *J Affect Disord*. 2021 Nov 1;294:838-846. doi: 10.1016/j.jad.2021.07.026. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34375211; PMCID: PMC8992006.
13. De Sanctis V, Soliman AT, Tzoulis P, Daar S, Di Maio S, Millimaggi G, Kattamis C. Hypomenorrhea in Adolescents and Youths: Normal Variant or Menstrual Disorder? Revision of Literature and Personal Experience. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022157. doi: 10.23750/abm.v93i1.12804. PMID: 35315382; PMCID: PMC8972894.
14. Hirtz R, Libuda L, Hinney A, Föcker M, Bühlmeier J, Holterhus PM, Kulle A, Kiewert C, Kuhnert R, Cohrdes C, Peters T, Hebebrand J, Grasemann C. Age at menarche relates to depression in adolescent girls: Comparing a clinical sample to the general pediatric population. *J Affect Disord*. 2022 Dec 1;318:103-112. doi: 10.1016/j.jad.2022.08.092. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36058357.
15. Tashfia Ahmed, Meha Qassem & Panicos A. Kyriacou (2023) Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA)

measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring, *Stress*, 26:1, 29-42, DOI: 10.1080/10253890.2022.2164187

16. Albert KM, Newhouse PA. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2019 May 7;15:399-423. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30786242; PMCID: PMC9673602.

17. Bendezú JJ, Howland M, Thai M, Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, Zahn-Waxler C, Klimes-Dougan B. Adolescent cortisol and DHEA responses to stress as prospective predictors of emotional and behavioral difficulties: A person-centered approach. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Oct;132:105365. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105365. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34399100; PMCID: PMC8932361.

18. Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, Klimes-Dougan B, Zahn-Waxler C, Dorn LD, Susman EJ. Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Mar;41:33-45. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.002. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24495606; PMCID: PMC3938090.

19. Benjamin, Jiby Jolly, et al. "Stress and polycystic ovarian syndrome-a case control study among Indian women." *Clinical Epidemiology and Global Health* 22 (2023): 101326. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101326>

20. Dalsgaard S, McGrath J, Østergaard SD, Wray NR, Pedersen CB, Mortensen PB, Petersen L. Association of Mental Disorder in Childhood and Adolescence With Subsequent Educational Achievement. *JAMA Psychiatry*. 2020 Aug 1;77(8):797-805. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0217. PMID: 32211833; PMCID: PMC7097843.

21. Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):7-20. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.1/krmerikangas. PMID: 19432384; PMCID: PMC2807642.

22. Wong J, Bahji A, Khalid-Khan S. Psychotherapies for Adolescents with Subclinical and Borderline Personality Disorder: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Can J Psychiatry*. 2020 Jan;65(1):5-15. doi: 10.1177/0706743719878975. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558033; PMCID: PMC6966252.

23. Dalsgaard S, Thorsteinsson E, Trabjerg BB, Schullehner J, Plana-Ripoll O, Brikell I, Wimberley T, Thygesen M, Madsen KB, Timmerman A, Schendel D, McGrath JJ, Mortensen PB, Pedersen CB. Incidence Rates and Cumulative Incidences of the Full Spectrum of Diagnosed Mental Disorders in Childhood and Adolescence. *JAMA Psychiatry*. 2020 Feb 1;77(2):155-164. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3523. PMID: 31746968; PMCID: PMC6902162.

24. Silva SA, Silva SU, Ronca DB, Gonçalves VSS, Dutra ES, Carvalho KMB. Common mental disorders prevalence in adolescents: A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2020 Apr 23;15(4):e0232007. doi: 10.1371/journal.pone.0232007. PMID: 32324835; PMCID: PMC7179924.

25. Healy C, Brannigan R, Dooley N, Coughlan H, Clarke M, Kelleher I, Cannon M. Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Jul;49(10):1589-1599. doi: 10.1017/S0033291719000485. Epub 2019 May 15. PMID: 31088578

26. Li F, Cui Y, Li Y, Guo L, Ke X, Liu J, Luo X, Zheng Y, Leckman JF. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022 Jan;63(1):34-46. doi: 10.1111/jcpp.13445. Epub 2021 May 21. PMID: 34019305.

27. Patel S, Pushpalatha K, Singh B, Shrivastava R, Singh G, Dabar D. Evaluation of Hormonal Profile and Ovarian Morphology among Adolescent Girls with Menstrual Irregularities in a Tertiary Care Centre at Central India. *ScientificWorldJournal*. 2022 Jul 15;2022:3047526. doi: 10.1155/2022/3047526. PMID: 35874845; PMCID: PMC9307389.

28. Kulshrestha, Sonal, and Anisa M. Durrani. Prevalence of menstrual disorders and their association with physical activity in adolescent girls of aligarh city. *Int J Health Sci Res* 9.8 (2019): 384-393.

29. Beevi, Nazeema, et al. "Menstrual problems among adolescent girls in Thiruvananthapuram district." *International journal of community medicine and public health* 4.8 (2017): 2995. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20173360>

30. Державна служба статистики України. Інститут демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи Національної академії наук. <http://db.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/>

31. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence; American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care; Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2245-50. doi: 10.1542/peds.2006-2481. PMID: 17079600.

32. Committee Opinion No. 651 Summary: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):1328. doi: 10.1097/AOG.0000000000001210. PMID: 26595581.

33. Babbar K, Martin J, Ruiz J, Parray AA, Sommer M. Menstrual health is a public health and human rights issue. *Lancet Public Health*. 2022 Jan;7(1):e10-e11. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00212-7. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34717798; PMCID: PMC8552814.

34. Julie Hennegan, Inga T. Winkler, Chris Bobel, Danielle Keiser, Janie Hampton, Gerda Larsson, Venkatraman Chandra-Mouli, Marina Plesons & Thérèse Mahon (2021) Menstrual health: a definition for policy, practice, and research, *Sexual and Reproductive Health Matters*, 29:1, 31-38, DOI: 10.1080/26410397.2021.1911618

35. Hennegan J, Winkler IT, Bobel C, Keiser D, Hampton J, Larsson G et al. (2021). Menstrual health: a definition for policy, practice, and research. *Sex Reprod Health Matters*. 29 (1): 1911618. doi: 10.1080/26410397.2021.1911618. PMID: 33910492; PMCID: PMC8098749.

36. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years:

2018/MG Munro, HOD Critchley, IS Fraser//International Journal of Gynecology & Obstetrics Volume 143, Issue 3. P.393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>

37. De Sanctis V, Soliman AT, Tzoulis P, Daar S, Di Maio S, Millimaggi G, Kattamis C. Hypomenorrhea in Adolescents and Youths: Normal Variant or Menstrual Disorder? Revision of Literature and Personal Experience. *Acta Biomed.* 2022 Mar 14;93(1):e2022157. doi: 10.23750/abm.v93i1.12804. PMID: 35315382; PMCID: PMC8972894.

38. Heavy Menstrual Bleeding in Adolescent Girls/J Davila, EM. Alderman//*Pediatric Annals.* 2020;49(4):e163-e169 <https://doi.org/10.3928/19382359-20200321-01>

39. Elmaoğulları S, Aycan Z. Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res PediatrEndocrinol.* 2018 Jul 31;10(3):191-197. doi: 10.4274/jcrpe.0014. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29537383; PMCID: PMC6083466.

40. Tayebi, Naeimeh, et al. "Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Menstrual Cycle Interval in 9-18-year-old girls." *Journal of Midwifery and Reproductive Health* 10.3 (2022): 599-607. <https://doi.org/10.22038/JMRH.2022.63340.1826>

41. Xalimovna R. S., Gafurovna A. N. Pathogenetic aspects of abnormal uterine bleeding in teenage girls //ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. – 2021. – T. 11. – №. 10. – C. 1803-1808. doi: 10.5958/2249-7137.2021.02323.5

42. Canelón SP, Boland MR. (2020). A Systematic Literature Review of Factors Affecting the Timing of Menarche: The Potential for Climate Change to Impact Women's Health. *Int J Environ Res Public Health.* 17 (5):1703. doi: 10.3390/ijerph17051703. PMID: 32150950; PMCID: PMC7084472.

43. Horbatiuk O.H., Shatkovska A.S. Hryhorenko A.P., Vaskiv O.V., Bets I.O., Kustovska I.M., Petrash A.I., Palahniuk M.H. Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. *Zaporozhye medical journal.* Vol. 2019; 21, 6: 764-769. ISSN 2306-4145 <http://zmj.zsmu.edu.ua>

44. Touraine P. Premature ovarian insufficiency: step-by-step genetics bring new insights. *Fertil Steril*. 2020 Apr;113(4):767-768. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.032. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145927.

45. Krüger THC, Leeners B, Tronci E, Mancini T, Ille F, Egli M, Engler H, Röblitz S, Frieling H, Sinke C, Jahn K. The androgen system across the menstrual cycle: Hormonal, (epi-)genetic and psychometric alterations. *Physiol Behav*. 2023 Feb 1;259:114034. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.114034. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36403781.

46. Tsysar YV, Andriiets OA, Dubyk LV, Dyak KV, Radu RM. Genetic screening of PLA1/PLA2 polymorphous marker of integrin beta 3 (ITGB3) GP IIIA gene in adolescent girls with puberty menorrhagia. *J Med Life*. 2023 Feb;16(2):261-266. doi: 10.25122/jml-2022-0350. PMID: 36937472; PMCID: PMC10015571.

47. Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R. et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet* 39, 2439–2473 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>

48. Багацька Н.В., Нефідова В.Є. Хромосомні аномалії у дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю// *Сучасна педіатрія. Україна*. – 2020; 8(112). 26-32. Doi 10.15574/SP.2020.112.26;

49. Varghese Linda, Saji Akhila, Bose Parvathy. Menstrual irregularities and related risk factors among adolescent girls // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol*. 2022. 11(8): 2158-2165. doi: <https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20221929>

50. Marianne Wiksten-Almströmer, Angelica Lindén Hirschberg, Kerstin Hagenfeldt. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007; 86, (1): 65-72.

51. Maurya P, Meher T, Muhammad T. Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 2022 Apr 14;22(1):758. doi: 10.1186/s12889-022-13196-8. PMID: 35422014; PMCID: PMC9011997.

52. Borjigen A, Huang C, Liu M, Lu J, Peng H, Sapkota C, Sheng J. Status and Factors of Menstrual Knowledge, Attitudes, Behaviors and Their Correlation with Psychological Stress in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Dec;32(6):584-589. doi: 10.1016/j.jpag.2019.08.007. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31445139

53. Sharp, G., & De Giorgio, L. (2023, July 14). Menarche Menstruation Menopause and Mental Health (4M): a consortium facilitating interdisciplinary research at the intersection of menstrual and mental health. <https://doi.org/10.31219/osf.io/adb4k>

54. Selye H. *The physiology and pathology of exposure to stress.* – 1950.

55. Juster RP, Bizik G, Picard M, Arsenault-Lapierre G, Sindi S, Trepanier L, Marin MF, Wan N, Sekerovic Z, Lord C, Fiocco AJ, Plusquellec P, McEwen BS, Lupien SJ. A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development. *Dev Psychopathol*. 2011 Aug;23(3):725-76. doi: 10.1017/S0954579411000289. PMID: 21756430.

56. Taylor SE, Way BM, Seeman TE. Early adversity and adult health outcomes. *Dev Psychopathol*. 2011 Aug;23(3):939-54. doi: 10.1017/S0954579411000411. PMID: 21756443.

57. Boucher P, Plusquellec P. Acute Stress Assessment From Excess Cortisol Secretion: Fundamentals and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 5;10:749. doi: 10.3389/fendo.2019.00749. PMID: 31749763; PMCID: PMC6848065.

58. Irshad S., Aijaz A., Husain A. A study of menstruation and stress: the biological and psychological overview on menarche and menstrual disorders //Epra International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR). – 2022. – T. 8. – №. 3. – C. 85-90. <http://www.eprajournals.net/index.php/IJMR/article/view/171>

59. Valsamakis G, Papatheodorou D, Chalarakis N, Manolikaki M, Margeli A, Papassotiriou I, Barber TM, Kumar S, Kalantaridou S, Mastorakos G. Maternal chronic stress correlates with serum levels of cortisol, glucose and C-peptide in the fetus, and maternal non chronic stress with fetal growth. *Psychoneuroendocrinology*. 2020

Apr;114:104591. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104591. Epub 2020 Jan 25. PMID: 32007670

60. Karanikas E, Antoniadis D, Garyfallos GD. The role of cortisol in first episode of psychosis: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Nov;16(11):503. doi: 10.1007/s11920-014-0503-7. PMID: 25200986.

61. Viljoen M, Benecke RM, Martin L, Adams RCM, Seedat S, Smith C (2020) Anxiety: An overlooked confounder in the characterisation of chronic stress-related conditions? *PLoS ONE* 15(4): e0230053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230053>

62. Ahmed T, Qassem M, Kyriacou PA. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. *Stress.* 2023 Jan;26(1):29-42. doi: 10.1080/10253890.2022.2164187. PMID: 36625303.

63. Herhaus, B., Ullmann, E., Chrousos, G. et al. High/low cortisol reactivity and food intake in people with obesity and healthy weight. *Transl Psychiatry* 10, 40 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0729-6>

64. Kravets L. V. Peculiarities of insulin-cortisol relationships as an indicator of adaptive possibilities of premature born children //Bulletin of problems biology and medicine. – 2020. – C. 112-116. doi 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-112-116

65. Shevchenko AO. (2018). Changes in the content of progesterone, insulin and cortisol in treatment course of pregnant women with the threat of preterm labor in chronic stress conditions. *Zaporozhye medical journal.* 20;3:334-338. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130826>

66. Lyzohub MV. (2018). Dynamics of Cortisol-Insulin Index and Individual Insulin Resistance in Patients after Surgery on the Lumbar Spine. *Ukr. ž. med. biol. sportu.* 3;7(16):117-121 doi: 10.26693/jmbs03.07.117

67. Khalimonchyk V, Klygunenko O. (2019). Influence of components of anesthesia on dynamics of stress markers in gynecological laparoscopic surgery. *Medicni perspektivi.* 24;3:33-39. doi:10.26641/2307-0404.2019.3.181876

68. Janczura M, Dropinski J, Gielicz A, Kotula-Horowitz K, Iwaniec T, Stanis A, Rosa R, Domagala TB. Potential roles of psychological and oxidative stress in insulin resistance: a cohort-based study. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jul 8;12:58. doi: 10.1186/s13098-020-00566-8. PMID: 32670417; PMCID: PMC7346531
69. Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, Goslings JC, Gersons BP, Olff M. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jul;45:179-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.001. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24845188.
70. Hamidovic, Ajna, et al. "Reduced Dehydroepiandrosterone-Sulfate Levels in the Mid-Luteal Subphase of the Menstrual Cycle: Implications to Women's Health Research." *Metabolites* 12.10 (2022): 941. doi: 10.3390/metabo12100941.
71. Benjamin, Jiby Jolly, et al. "Stress and polycystic ovarian syndrome-a case control study among Indian women." *Clinical Epidemiology and Global Health* 22 (2023): 101326. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101326>
72. Petimar J, Rifas-Shiman SL, Hivert MF, Fleisch AF, Tiemeier H, Oken E. Childhood hair cortisol concentration and early teen cardiometabolic outcomes. *Pediatr Obes*. 2020 Mar;15(3):e12592. doi: 10.1111/ijpo.12592. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31689001; PMCID: PMC7012732.
73. Andersen E, Klusmann H, Eisenlohr-Moul T, Baresich K, Girdler S. Life stress influences the relationship between sex hormone fluctuation and affective symptoms in peripubertal female adolescents. *Dev Psychopathol*. 2023 Mar 6:1-13. doi: 10.1017/S095457942300010X. Epub ahead of print. PMID: 36876646.
74. Andersen E, Fiacco S, Gordon J, Kozik R, Baresich K, Rubinow D, Girdler S. Methods for characterizing ovarian and adrenal hormone variability and mood relationships in peripubertal females. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Jul;141:105747. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105747. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35398750; PMCID: PMC9149069.
75. Asgari, S., Alimoardi, Z., Soleimani, M.A. et al. The effect of psychoeducational intervention, based on a self-regulation model on menstrual distress

in adolescents: a protocol of a randomized controlled trial. *Trials* 21, 747 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04629-z>

76. Ozimek N, Velez K, Anvari H, Butler L, Goldman KN, Weitowich NC. Impact of Stress on Menstrual Cyclicity During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Survey Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022 Jan;31(1):84-90. doi: 10.1089/jwh.2021.0158. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34582731.

77. Yu M, Han K, Nam GE. The association between mental health problems and menstrual cycle irregularity among adolescent Korean girls. *J Affect Disord*. 2017 Mar 1;210:43-48. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.036. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28012351.

78. Çoban ÖG, Tulacı ÖD, Adanır AS, Önder A. Psychiatric Disorders, Self-Esteem, and Quality of Life in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Dec;32(6):600-604. doi: 10.1016/j.jpag.2019.07.008. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31362114.

79. Maurya P, Meher T, Muhammad T. Relationship between depressive symptoms and self-reported menstrual irregularities during adolescence: evidence from UDAYA, 2016. *BMC Public Health*. 2022 Apr 14;22(1):758. doi: 10.1186/s12889-022-13196-8. PMID: 35422014; PMCID: PMC9011997.

80. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017 Mar;89:69-85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27979632

81. Leff-Gelman P, Flores-Ramos M, Carrasco AEÁ, Martínez ML, Takashima MFS, Coronel FMC, Labonne BF, Dosal JAZ, Chávez-Peón PB, Morales SG, Camacho-Arroyo I. Cortisol and DHEA-S levels in pregnant women with severe anxiety. *BMC Psychiatry*. 2020 Aug 5;20(1):393. doi: 10.1186/s12888-020-02788-6. PMID: 32758184; PMCID: PMC7409431.

82. Mulligan EM, Hajcak G, Crisler S, Meyer A. Increased dehydroepiandrosterone (DHEA) is associated with anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Sep;119:104751. doi:

10.1016/j.psyneuen.2020.104751. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32559611; PMCID: PMC7423745.

83. Vurgun E. et al. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticaria //Turkish Journal of Biochemistry. – 2020. – T. 46. – №. 2. – C. 191-196. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0304>

84. Dutheil F, de Saint Vincent S, Pereira B, Schmidt J, Moustafa F, Charkhabi M, Bouillon-Minois JB, Clinchamps M. DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021 Jul 6;12:688367. doi: 10.3389/fpsy.2021.688367. PMID: 34295276; PMCID: PMC8290065.

85. van Zuiden M, Haverkort SQ, Tan Z, Daams J, Lok A, Olf M. DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Oct;84:76-82. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.06.010. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28668711.

86. Garner B, Phassouliotis C, Phillips LJ, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, Yun Y, McGorry PD. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. 2011 Feb;45(2):249-55. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.06.008. Epub 2010 Jul 8. PMID: 20619421.

87. Faviana P, Boldrini L, Gronchi L, Galli L, Erba P, Gentile C, Lippolis PV, Marchetti E, Di Stefano I, Sammarco E, Chapman AD, Bardi M. Steroid Hormones as Modulators of Emotional Regulation in Male Urogenital Cancers. *Int J Behav Med*. 2022 Dec 2. doi: 10.1007/s12529-022-10139-w. Epub ahead of print. PMID: 36459332

88. Joanne Mouthaan, Marit Sijbrandij, Jan S.K. Luitse, J. Carel Goslings, Berthold P.R. Gersons, Miranda Olf, The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms, *Psychoneuroendocrinology*, Volume 45, 2014, Pages 179-186, <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.001>

89. Deardorff J, Marceau K, Johnson M, Reeves JW, Biro FM, Kubo A, Greenspan LC, Laurent CA, Windham GC, Pinney SM, Kushi LH, Hiatt RA. Girls' Pubertal Timing and Tempo and Mental Health: A Longitudinal Examination in an Ethnically Diverse Sample. *J Adolesc Health*. 2021 Jun;68(6):1197-1203. doi:

10.1016/j.jadohealth.2021.01.020. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33637403; PMCID: PMC8154636.

90. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav.* 2017 Mar;89:69-85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27979632.

91. van Dammen L, de Rooij SR, Behnsen PM, Huizink AC. Sex-specific associations between person and environment-related childhood adverse events and levels of cortisol and DHEA in adolescence. *PLoS One.* 2020 Jun 4;15(6):e0233718. doi: 10.1371/journal.pone.0233718. PMID: 32497103; PMCID: PMC7272021.

92. Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.М., Перехрестенко О.В., Калашніков О.О., Гламазда М.І. «Метаболічний синдром: Що змінилось за 30 років?» *Репродуктивна ендокринологія*, 43 (2018): 15-27. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.43.15-27>

93. Taylor-Cavelier SJ, Micol VJ, Roberts AG, Geiss EG, Lopez-Duran N. DHEA Moderates the Impact of Childhood Trauma on the HPA Axis in Adolescence. *Neuropsychobiology.* 2021;80(4):299-312. doi: 10.1159/000511629. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33472214.

94. Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, Klimes-Dougan B, Zahn-Waxler C, Dorn LD, Susman EJ. Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Mar;41:33-45. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.002. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24495606; PMCID: PMC3938090.

95. EJ. Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Mar;41:33-45. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.002. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24495606; PMCID: PMC3938090.

96. Piarulli FM, Margari A, Margari F, Matera E, Croce F, Furente F, Gabellone A, Petruzzelli MG. Do Cortisol and Dehydroepiandrosterone Influence Motivational Factors for Non-Suicidal Self-Injury in Female Adolescents? *J Clin Med*. 2023 Feb 28;12(5):1924. doi: 10.3390/jcm12051924. PMID: 36902709; PMCID: PMC10003553.

97. Cumberland A. L. et al. The enigma of the adrenarche: Identifying the early life mechanisms and possible role in postnatal brain development // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – T. 22. – №. 9. – С. 4296. <https://doi.org/10.3390/ijms22094296>

98. Yaşa C, Güngör Uğurlucan F. Approach to Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):1-6. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0200. PMID: 32041387; PMCID: PMC7053441

99. Hillard PJA. Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign: What We Still Want to Know about Adolescent Menstrual Cycles. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022 Aug;35(4):413-414. doi: 10.1016/j.jpag.2022.06.004. PMID: 3584223

100. Hillard, PJ Adams. "050 Normal menstrual cycles." *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 273 (2022): e19-e20. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.079>

101. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (Текст) під.ред. Н.Б.Зелінської // МОЗ України.- К., 2006.-94с.

102. Ferriman-Gallwey scores, serum androgen and mullerian inhibiting substance levels in hirsute adolescent girls [Text] / S.P. Hertweck [et.al.] // *J.Pediatr Adolesc Gyecol*. – 2012. – Vol. 25, N 5. – P.300-304.

103. Maffeis C. Prevention of obesity I childhood [Text] / C.Maffeis // *J.Endokrinol. Invest*. – 2002. – N25 (10). – P.919-912.

104. Джос В.В. Практическое руководство к тесту Люшера [Текст] / В.В. Джос. – Кишинев: Периодика, 1990. – 175 с.

105. Собчик Л.Н. Метод цветowych выборов. Модифицированный цветовой тест Люшера [Текст] / Л.Н. Собчик. – М., 1990. – 88 с.
106. Ханин Ю.А. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера: Л.: Нева, 1976. 54 с.
107. Костина Л.М. Методы диагностики тревожности : Л.М. Костина. СПб.: Речь, 2002. 198 с.
108. Руководство по использованию восьмицветового теста Люшера / сост. О.Ф. Дубровская. М.: Когито-Центр, 2003. 63 с.
109. Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование М.: Медицина, 1989: 302 с.
110. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: методичні рекомендації / Під. ред. Т.Е.Зерової - Любимової, Н.Г. Горovenko. – К., 2003: 25 с.
111. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. – 2013: 140 p.
112. Староста В.І. Навчально-методичний посібник для самостійної роботи здобувачів освіти. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ». 2021: 64 с.
113. Horbatiuk O.H., Shatkovska A.S. Hryhorenko A.P., Vaskiv O.V., Bets I.O., Kustovska I.M., Petrash A.I., Palahniuk M.H. Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. Zaporozhye medical journal. Vol. 2019; 21, 6: 764-769. ISSN 2306-4145 <http://zmj.zsmu.edu.ua>
114. Авраменко Н.В., Барковський Д.Є., Семененко І.В. Особливості впливу перенесеного пренатального стресу на репродуктивне здоров'я жінки. Сучасні медичні технології, 2016; 1: 86-91
115. Семененко І.В., Барковський Д. Є. Вплив перенесеного пренатального стресу на майбутнє репродуктивного здоров'я жінок. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 6, 1 (29):18-24. doi: 10.26693/jmbs06.01.018
116. Pyrohova, V.I., Tsolko, O.R.. Вивчення соціально-медичних аспектів репродуктивного здоров'я підлітків. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020; 2(2), 40–44. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2020.210960>

117.Начетова ТН. Перинатальный анализ и особенности функции репродуктивной системы матерей девочек-подростков с вторичной аменореей. Здоровье ребенка. 2014;2:50-3.

118.Маланчук О.М., Шаргородська Є.Б., Школьник О.С. Оцінка факторів ризику перинатальної патології у жінок із порушенням менструальної функції. Буковинський медичний вісник. 2021; 25, 2(98):73-79. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.12

119.Ткачишин В.С. Вплив негативних виробничих факторів на жіночий організм. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2012; 5(57):48-51.

120.Гульчій М.М., Подольський В. В. Вплив тютюнопаління на репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку. Здоровье женщины. 2011; 1:167-170.

121.Brown M.L. The effects of environmental tobacco smoke on children: Information and implications for PNPs. J. Pediatr Health Care. 2015; 15 (6):280-286.

122.World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2018: The MPOWER Package. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2018.

123.Grassi D., Desideri G., Ferri L. et al .Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking. Department of internal Medicine and Public Health, Italy. 2018; 16, 23: 2539-50.

124.Dechanet C., Anahory T, Mathieu Daude J.C, Quantin X., Reyftmann L., Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Effects of cigarette smoking on reproduction. Human Reproduction Update, 2011; 17, 1. 76-95. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq033>

125.Дюбкова Т.П. Влияние табачного дыма на репродуктивное здоровье женщин. София. 2017; 1. 33–42.

126.Подольский ВВ. Репродуктивное здоровье женщин – важнейшая проблема современности. Здоровье женщины. 2013;1:100-102. 11.

127.Omani Samani R, Almasi Hashiani A, Razavi M, Vesali S, Rezaeinejad M. The prevalence of menstrual disorders in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(11):665-78.

128.Коцур Н.І., Годун Н.І. Психоемоційні стреси в школярів: ризики розвитку та шляхи запобігання. *Young Scientist.* 2017;9.1(49.1):97-100.

129.Багацька Н.В., Нефідова В.Є. Хромосомні аномалії у дівчат-підлітків з первинною олігоменореєю// *Сучасна педіатрія. Україна.* – 2020; 8(112). 26-32. Doi 10.15574/SP.2020.112.26

130.Varghese Linda, Saji Akhila, Bose Parvathy. Menstrual irregularities and related risk factors among adolescent girls // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2022. 11(8): 2158-2165. doi: <https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20221929>

131.Marianne Wiksten-Almströmer, Angelica Lindén Hirschberg, Kerstin Hagenfeldt. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2007; 86, (1): 65-72.

132.Elbakrawy E.M., Hill M.A., Kadhim M.A. Radiation-induced Chromosome Instability: The role of dose and dose rate // *Genome Integr.* 2019; 10: 1-7. doi: <https://www.genome-integrity.org/text.asp?2019/10/1/1/269969>

133.Kaplan M.I., Limoli C.L., Morgan W.F. Perpetuating radiation-induced chromosomal instability *Radiat. Oncol. Invest.* 1997; 5: 124-128

134.Чернюк Н.В., Яцишин Р.І., Ковальчук Л.Є., Камінський В.Я. Сучасні погляди на роль генетичних і епігенетичних факторів у формуванні бронхіальної астми. *Клінічна іммунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2019. 2(115): 5-10. www.kiai.com.ua

135.Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Новохатська С.В. Вторинна аменорея у дівчат: генеалогічні та цитогенетичні особливості. Фактори експериментальної еволюції організмів. *Зб. наукових робіт. К., 2021; 29: 142-146.*

136.Акопян Г.Р. Центромерна нестабільність та поліморфізм хромосом в нормі і при патології людини: авт. дис. на здобуття вченого ступеня доктора мед.наук: спец. 03.00.15 «Генетика. К., 2006; 40 с.

137. Daniel A. Queremel Milani, Prasanna Tadi. Genetic disorders traditionally fall into three main categories: single-gene defects, chromosomal abnormalities, and multifactorial conditions. *Genetics, Chromosome Abnormalities*. 2023. April 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>

138. Hirtz R, Libuda L, Hinney A, Föcker M, Bühlmeier J, Holterhus PM, Kulle A, Kiewert C, Kuhnert R, Cohrdes C, Peters T, Hebebrand J, Grasemann C. Age at menarche relates to depression in adolescent girls: Comparing a clinical sample to the general pediatric population. *J Affect Disord*. 2022 Dec 1;318:103-112. doi: 10.1016/j.jad.2022.08.092. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36058357.

139. Jane Mendle, Rebecca M. Ryan, Kirsten M.P. McKone, Early Menarche and Internalizing and Externalizing in Adulthood: Explaining the Persistence of Effects, *Journal of Adolescent Health*, Volume 65, Issue 5, 2019, Pages 599-606, <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2019.06.004>.

140. Lee D, Ahn IY, Park CS, Kim BJ, Lee CS, Cha B, Lee SJ, Seo JY, Choi JW. Early menarche as a risk factor for suicidal ideation in girls: The Korea youth risk behavior web-based survey. *Psychiatry Res*. 2020 Mar;285:112706. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112706. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31810746

141. Tayebi, Naeimeh, et al. "Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Menstrual Cycle Interval in 9-18-year-old girls." *Journal of Midwifery and Reproductive Health* 10.3 (2022): 599-607. <https://doi.org/10.22038/JMRH.2022.63340.1826>

142. Daisung Jang & Hillary Anger Elfenbein (2019) Menstrual Cycle Effects on Mental Health Outcomes: A Meta-Analysis, *Archives of Suicide Research*, 23:2, 312-332, DOI: 10.1080/13811118.2018.1430638

143. Lee D, Ahn IY, Park CS, Kim BJ, Lee CS, Cha B, Lee SJ, Seo JY, Choi JW. Early menarche as a risk factor for suicidal ideation in girls: The Korea youth risk behavior web-based survey. *Psychiatry Res*. 2020 Mar;285:112706. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112706. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31810746.

144. Alexandra M. Binder, Camila Corvalan, Verónica Mericq, Ana Pereira, José Luis Santos, Steve Horvath, John Shepherd & Karin B. Michels (2018) Faster ticking

rate of the epigenetic clock is associated with faster pubertal development in girls, *Epigenetics*, 13:1, 85-94, DOI: 10.1080/15592294.2017.1414127

145. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, Pepine CJ, Bairey Merz CN, Shufelt CL. Age at Menarche and Risk of Cardiovascular Disease Outcomes: Findings From the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jun 18;8(12):e012406. doi: 10.1161/JAHA.119.012406. Epub 2019 Jun 5. PMID: 31165670; PMCID: PMC6645646.

146. Gross-Sawicka EM, Gorodeski EZ. Early menarche and worse cardiovascular health: an emerging risk factor? *Menopause*. 2020 Dec 3;28(1):6-7. doi: 10.1097/GME.0000000000001699. PMID: 33290283.

147. Alsolami, F.J., Azzeh, F.S., Ghafouri, K.J. et al. Determinants of breast cancer in Saudi women from Makkah region: a case-control study (breast cancer risk factors among Saudi women). *BMC Public Health* 19, 1554 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7942-3>

148. Wang L, Yan B, Shi X, Song H, Su W, Huang B, Zhang Y, Wang S, Lv F, Lin M, Li X. Age at menarche and risk of gestational diabetes mellitus: a population-based study in Xiamen, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Apr 25;19(1):138. doi: 10.1186/s12884-019-2287-6. PMID: 31023245; PMCID: PMC6482560.

149. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019 Apr 10;11:151-164. doi: 10.2147/BCTT.S176070. PMID: 31040712; PMCID: PMC6462164.

150. Zhang Z, Hu X, Yang C, Chen X. Early age at menarche is associated with insulin resistance: a systemic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2019 Mar;131(2):144-150. doi: 10.1080/00325481.2019.1559429. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30560708.

151. Gumeniuk O. et al. Endocrine and menstrual disorders in adolescent girls: clinical parallels //Endocrine Abstracts. – Bioscientifica, 2019. – T. 63.P326 doi:10.1530/endoabs.63.P326

152. Abirami E., Saraswathi K. Prevalence of Menstrual Abnormality in Adolescent Girls //Indian Journal of Public Health Research & Development. – 2019. – T. 10. – №. 11.P. 2594-2598

153. Song, S., Choi, H., Pang, Y. et al. Factors associated with regularity and length of menstrual cycle: Korea Nurses' Health Study. BMC Women's Health 22, 361 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01947-z>

154. Fuhrman BJ, Moore SC, Byrne C, Makhoul I, Kitahara CM, Berrington de González A, Linet MS, Weiderpass E, Adami HO, Freedman ND, Liao LM, Matthews CE, Stolzenberg-Solomon RZ, Gaudet MM, Patel AV, Lee IM, Buring JE, Wolk A, Larsson SC, Prizment AE, Robien K, Spriggs M, Check DP, Murphy N, Gunter MJ, Van Dusen HL Jr, Ziegler RG, Hoover RN. Association of the Age at Menarche with Site-Specific Cancer Risks in Pooled Data from Nine Cohorts. *Cancer Res.* 2021 Apr 15;81(8):2246-2255. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3093. Epub 2021 Apr 5. PMID: 33820799; PMCID: PMC8137527.

155. Breehl L, Caban O. Physiology, Puberty. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30521248.

156. Long C, Benny P, Yap J, Lee J, Huang Z. A Systematic Review of Genetics and Reproductive Health Outcomes: Asian Perspective. *Reprod Sci.* 2023 Jul 31. doi: 10.1007/s43032-023-01311-y. Epub ahead of print. PMID: 37524971.

157. Vurgun, Eren, Memet, Bachar, Kocaturk, Emek and Guntas, Gulcan. "Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticarial" *Turkish Journal of Biochemistry*, vol. 46, no. 2, 2021, pp. 191-196. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0304>

158. Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, Klimes-Dougan B, Zahn-Waxler C, Dorn LD, Susman EJ. Within-adolescent coupled changes in cortisol with DHEA and testosterone in response to three stressors during adolescence. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Mar;41:33-45. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.002. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24495606; PMCID: PMC3938090.

159. King LS, Graber MG, Colich NL, Gotlib IH. Associations of waking cortisol with DHEA and testosterone across the pubertal transition: Effects of threat-related early life stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 May;115:104651. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104651. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32199287; PMCID: PMC7183417.

160. van Dammen L, de Rooij SR, Behnsen PM, Huizink AC. Sex-specific associations between person and environment-related childhood adverse events and levels of cortisol and DHEA in adolescence. *PLoS One*. 2020 Jun 4;15(6):e0233718. doi: 10.1371/journal.pone.0233718. PMID: 32497103; PMCID: PMC7272021.

161. Phan JM, Van Hulle CA, Shirtcliff EA, Schmidt NL, Goldsmith HH. Longitudinal effects of family psychopathology and stress on pubertal maturation and hormone coupling in adolescent twins. *Dev Psychobiol*. 2021 Apr;63(3):512-528. doi: 10.1002/dev.22028. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32862448; PMCID: PMC7914297.

162. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN, Lee HY, Josephs RA, Yeager DS. A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci*. 2022 Dec;58:101158. doi: 10.1016/j.dcn.2022.101158. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36368088; PMCID: PMC9650000.

163. Quraishi S. R. et al. Are menstrual problems associated with the mental health? A cross sectional study among the Graduation college girls //IIUM Medical Journal Malaysia. – 2015. – T. 14. – №. 2. doi:<https://doi.org/10.31436/imjm.v14i2.435>

164. Eileen Krinke, Ulrike Held, Klaus Steigmiller, Kim Felmingham & Birgit Kleim (2022) Sex hormones and cortisol during experimental trauma memory consolidation: Prospective association with intrusive memories, *European Journal of Psychotraumatology*, 13:1, DOI:10.1080/20008198.2022.2040818

165. Lin J, Kao TW, Cheng YC, Fan KC, Huang YC, Liu CW. Dehydroepiandrosterone status and efficacy of dehydroepiandrosterone supplementation for bone health in anorexia nervosa: A systematic review and meta-

analysis. *Int J Eat Disord*. 2022 Jun;55(6):733-746. doi: 10.1002/eat.23714. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35460091.

166. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017 Mar;89:69-85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27979632.

167. Koskinen MK, Aatsinki A, Kortessluoma S, Mustonen P, Munukka E, Lukkarinen M, Perasto L, Keskitalo A, Karlsson H, Karlsson L. Hair cortisol, cortisone and DHEA concentrations and the composition of microbiota in toddlers. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Aug;154:106309. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106309. Epub 2023 May 25. PMID: 37257330

168. Leff-Gelman P, Flores-Ramos M, Carrasco AEÁ, Martínez ML, Takashima MFS, Coronel FMC, Labonne BF, Dosal JAZ, Chávez-Peón PB, Morales SG, Camacho-Arroyo I. Cortisol and DHEA-S levels in pregnant women with severe anxiety. *BMC Psychiatry*. 2020 Aug 5;20(1):393. doi: 10.1186/s12888-020-02788-6. PMID: 32758184; PMCID: PMC7409431

169. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry*. 2017 Jan;4(1):73-82. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30358-3. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27856395.

170. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry*. 2017 Jan;4(1):73-82. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30358-3. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27856395.

171. Ho TC, Gifuni AJ, Gotlib IH. Psychobiological risk factors for suicidal thoughts and behaviors in adolescence: a consideration of the role of puberty. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):606-623. doi: 10.1038/s41380-021-01171-5. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34117365; PMCID: PMC8960417.

172. Eileen Krinke, Ulrike Held, Klaus Steigmiller, Kim Felmingham & Birgit Kleim (2022) Sex hormones and cortisol during experimental trauma memory

consolidation: Prospective association with intrusive memories, *European Journal of Psychotraumatology*, 13:1, doi:10.1080/20008198.2022.2040818

173. Chafkin JE, O'Brien JM, Medrano FN, Lee HY, Josephs RA, Yeager DS. A dual-system, machine-learning approach reveals how daily pubertal hormones relate to psychological well-being in everyday life. *Dev Cogn Neurosci*. 2022 Dec;58:101158. doi: 10.1016/j.dcn.2022.101158. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36368088; PMCID: PMC9650000.

174. Mouthaan J, Sijbrandij M, Luitse JS, Goslings JC, Gersons BP, Olf M. The role of acute cortisol and DHEAS in predicting acute and chronic PTSD symptoms. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jul;45:179-86. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.001. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24845188.

175. van der Valk ES, van der Voorn B, Iyer AM, Mohseni M, Leenen PJM, Dik WA, van den Berg SAA, de Rijke YB, van den Akker ELT, Penninx BWJH, van Rossum EFC. Hair cortisol, obesity and the immune system: Results from a 3 year longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Sep 25;134:105422. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105422. Epub ahead of print. PMID: 34666286.

176. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017 Mar;89:69-85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27979632.

177. Kater CE, Giorgi RB, Costa-Barbosa FA. Classic and current concepts in adrenal steroidogenesis: a reappraisal. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Mar 8;66(1):77-87. doi: 10.20945/2359-3997000000438. PMID: 35263051; PMCID: PMC9991025.

178. Koskinen MK, Aatsinki A, Kortessluoma S, Mustonen P, Munukka E, Lukkarinen M, Perasto L, Keskitalo A, Karlsson H, Karlsson L. Hair cortisol, cortisone and DHEA concentrations and the composition of microbiota in toddlers. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Aug;154:106309. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106309. Epub 2023 May 25. PMID: 37257330.

179. Špiljak B, Vilibić M, Glavina A, Crnković M, Šešerko A, Lugović-Mihić L. A Review of Psychological Stress among Students and Its Assessment Using Salivary

Biomarkers. *Behav Sci (Basel)*. 2022 Oct 18;12(10):400. doi: 10.3390/bs12100400. PMID: 36285968; PMCID: PMC9598334.

180. Howard SR. Interpretation of reproductive hormones before, during and after the pubertal transition-Identifying health and disordered puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Nov;95(5):702-715. doi: 10.1111/cen.14578. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34368982; PMCID: PMC9291332.

181. Nappi RE, Di Ciaccio S, Genazzani AD. Prolactin as a neuroendocrine clue in sexual function of women across the reproductive life cycle: an expert point of view. *Gynecol Endocrinol*. 2021 Jun;37(6):490-496. doi: 10.1080/09513590.2021.1897783. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33703987.

182. Bendezú JJ, Howland M, Thai M, Marceau K, Shirtcliff EA, Hastings PD, Zahn-Waxler C, Klimes-Dougan B. Adolescent cortisol and DHEA responses to stress as prospective predictors of emotional and behavioral difficulties: A person-centered approach. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Oct;132:105365. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105365. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34399100; PMCID: PMC8932361.

183. Clemens V, Bürgin D, Eckert A, Kind N, Dölitzsch C, Fegert JM, Schmid M. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in a high-risk sample of children, adolescents and young adults in residential youth care - Associations with adverse childhood experiences and mental health problems. *Psychiatry Res*. 2020 Feb;284:112778. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112778. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32004894.

184. Black S. et al. Longitudinal Patterns of Neuroendocrine Coupling from Middle Childhood to Early Adolescence //Psychoneuroendocrinology. – 2023. – T. 153. – C. 106266. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106266>

185. Stacey N. Doan, Gerrit DeYoung, Thomas E. Fuller-Rowell, Cindy Liu & Jerrold Meyer (2018) Investigating relations among stress, sleep and nail cortisol and DHEA, *Stress*, 21:2, 188-193, DOI: 10.1080/10253890.2018.1429398

186. Kokka I, Chrousos GP, Darviri C, Bacopoulou F. Measuring Adolescent Chronic Stress: A Review of Established Biomarkers and Psychometric Instruments. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(1):74-82. doi: 10.1159/000522387. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35124668.

187. 1. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Teenage menstrual dysfunction: an overview. *Int J Adolesc Med Health.* 2022 Sep 19;35(1):15-19. doi: 10.1515/ijamh-2022-0018. PMID: 36117242.

188. Skřenková J. Postmenarcheal irregularities in menstrual cycle in adolescent girls. *Cas Lek Cesk.* 2018 Dec 3;157(7):343-349. English. PMID: 30650977

189. Saei Ghare Naz M, Farahmand M, Dashti S, Ramezani Tehrani F. Factors Affecting Menstrual Cycle Developmental Trajectory in Adolescents: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2022 Mar 2;20(1):e120438. doi: 10.5812/ijem.120438. PMID: 35432553; PMCID: PMC8994833.

190. Sahu, Gunjan, and Mohammad Amin Wani. "Influence of Parenting Style on Anxiety and Anger during Menstruation Cycle among Teenage Girls." *Journal of Positive School Psychology* (2022): 3760-3772.

191. Shevchenko, A. O. Изменения содержания прогестерона, инсулина и кортизола на фоне лечения у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне хронического стресса. *Запорізький медичний журнал* (2018):334-33 . DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.3.130826

192. Кравець Л.В. Особливості інсулін-кортизолових співвідношень, як показник адаптаційних можливостей передчасно народжених дітей Клінічна та експериментальна медицина. – 2019. – Вип.4, том 2 .– С. 112-116 DOI:10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-112-116

193. Красносельський М.В. та ін. Адаптаційні можливості після різних видів хірургічних втручань у онкологічних хворих. *Медицина невідкладних станів.* – 2018. – №8(95). – С. 94-98 DOI:10.22141/2224-0586.8.95.2018.155163

194. Sharma VK, Singh TG. Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(6):546-556. doi: 10.2174/157339981566619111152248. PMID: 31713487.

195. Hackett RA, Kivimäki M, Kumari M, Steptoe A. Diurnal Cortisol Patterns, Future Diabetes, and Impaired Glucose Metabolism in the Whitehall II Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):619-25. doi: 10.1210/jc.2015-2853. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26647151; PMCID: PMC4880118.

196. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Mar;1391(1):20-34. doi: 10.1111/nyas.13217. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27750377; PMCID: PMC5334212.

197. Коломаченко, В. І. "Динаміка плазмового рівня кортизолу та інсуліну при артропластиці кульшового суглобу." *Art of Medicine* (2018): 12-22.

198. Радченко, В. О., Скіданов, А. Г., & Морозенко, Д. В. (2018). Динаміка біохімічних маркерів крові у пацієнтів після оперативного лікування дегенеративних захворювань поперекового відділу хребта. *Український журнал медицини, біології та спорту*, (3, №7), 140-145. DOI: 10.26693/jmbs03.07.140

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дынник В.А., Дынник А.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. Физическое развитие как залог успешного формирования репродуктивного потенциала. Georgian Medical News. 2020; 11 (308): 32-36. SCOPUS

2. Багацкая Н.В., Дынник В.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков: наследственные и средовые факторы риска. Georgian Medical News. 2021; 10 (319): 36-41. SCOPUS

3. Dynnik V.O., Bagatska N.V., Dynnik O.O., Verchoshanova O.G., Havenko H.O. Comorbid pathology issues in pediatric gynecology. Сучасна педіатрія. Україна. 2022; 8(128): 32-36. SCOPUS

4. Диннік В.О., Диннік О.О., Гавенко Г.О., Волкова Ю.В., Верхошанова О.Г. Гормональні профілі та розлади адаптації у дівчат-підлітків з порушеннями менструального циклу і коморбідною патологією. Здоров'я дитини. 2023; 5 (18): 16-22 SCOPUS

5. Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г., Гавенко Г.О. Оцінка адаптаційно-компенсаторних можливостей дівчат з розладами менструальної функції. Сучасна педіатрія. Україна. 2023; 4(132): 56-61. SCOPUS

6. Диннік В.О., Гавенко Г.О. Клінічні особливості порушень менструальної функції асоційованих з психопатологією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія .2023. 3 (95): 55-60. SCOPUS

7. Bagatska N.V., Havenko H.A., Evaluation of chromosomal instability in girls with menstrual disorders which are comorbid with nervous system disorders. The 9th International scientific and practical conference “Scientific research in the modern world” (June 28-30, 2023). Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2023. 416 p.; 20-24.

8. Дынник В.А. Верхошанова О.Г. Гавенко А.А. Новохатская С.В. Нарушения полового созревания как ранний сигнал тревоги для девочки и врача.

The 4th International Scientific and Practical Conference «Experimental and Theoretical Research in Modern Science» (November 4-5, 2021). Kishinev, Moldova: Giperion Editura, 2021. 318 p.; 181-188.

9. Матковська Т. М., Гавенко Г.О., Соціо-психологічні особливості підлітків з депресивними розладами. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник: 2020; 1: 20-24

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Багацька Н.В., Левенець С.О., Нефідова В.Є., Гавенко Г.О., Дружиніна А.Є. Аналіз родоводів у сім'ях дівчат-підлітків із гіпоменструальним синдромом. Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Дев'ятнадцяті Данилевські читання): науково-практ. конф. з міжн. участю. Х., 27-28 лютого 2020 р. 2020: 28-29.

11. Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Гавенко Г.О. Аналіз родоводів у сім'ях дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції, що супроводжуються психоневрологічними розладами. Фізіологія, валеологія, медицина: Сучасний стан та перспективи розвитку»: науково-практ. конф. з міжн. участю. Х., 6 квітня 2021 р. 2021: 29-30.

12. Гавенко Г. О. Особливості супутньої патології у дівчат-підлітків, що мають порушення менструальної функції. Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні»: науково-практична конференція з міжнародною участю, 22-23 квітня 2021 р. Х., 2021: 27.

13. Гавенко Г.О. Соматична патологія у дівчат-підлітків з порушеннями менструальної функції . VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю : Проблеми сьогодення в педіатрії. 18 лютого 2021 року – Харків, 2021. – 52: 4-5.

14. Mykhailova I., Matkovska T., Mitelov D., Havenko H., Mykhailova S. Anxiety-depressive disorder in teenagers in the conditions of war and military

operations in Ukraine. The III International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation» Pisa, Italian Republic: European Scientific Platform. September 30, 2022: 95.

15. Гавенко Г.О., Багацька Н.В., Диннік В.О. Обтяжений сімейний анамнез як фактор ризику формування аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду. Охорона здоров'я дітей та підлітків: український міжвідомчий збірник: 2021; 2: 72-73

16. Mykhailova I., Mitelov D., Matkovska T., Havenko H., Mykhailova S. Diagnostic technology of emotional and behavioral disorders in children in the context of war and combat operations in Ukraine The III International Scientific and Theoretical Conference «Theoretical and practical scientific achievements: research and results of their implementation» Pisa, Italian Republic: European Scientific Platform. September 30, 2022: 96.

17. Гавенко Г.О. Мультидисциплінарний підхід до спостереження дівчат з порушеннями менструального циклу. Матеріали I міжнародної наукової конференції «Цифрове наукове суспільство: соціально-економічні, правові та міжнародні аспекти» 15.09.2023; м. Львів, Україна. 155-156

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

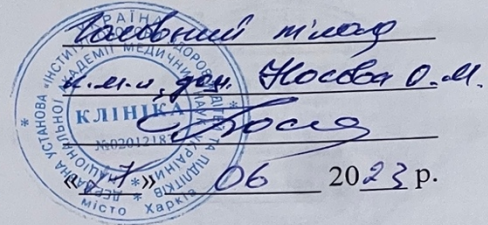
18. АС № 98511 Україна. № 99898 Вплив фізичного розвитку на формування репродуктивної функції організму дівчат. / Диннік В.О., Гавенко Г.О. Рішення про реєстрацію № 99898; заявлено 02.07.2020; зареєстровано 09.07.2020, опубліковано 30.09.2020 Бюл.№ 60

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. VI науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю "Проблеми сьогодення в педіатрії", (2021 рік, Харків);
2. Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Клінічна ендокринологія – від теорії до практики» в рамках реалізації науково - освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» (2021 рік, Харків);
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (2021 рік, Харків);
4. Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань» в рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» (2022 рік, Харків);
5. Пленум ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та науково-практичної конференції з міжнародною участю акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи (2023 рік , Ужгород).

Додаток В

“ЗАТВЕРДЖУЮ”




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Технологія медико-психологічного супроводу дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, що мають коморбідні психічні розлади».
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Гавенко Г.О., Верхошанова О.Г., 2023 рік.
3. Де і коли впроваджено: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», вулиця Гавенка 11, м. Київ
 Загальна кількість спостережень 63 дівчинки
4. Період впровадження з 02.2023 - 06.2023 р.
5. Оцінка ефективності впровадження
позитивна, задовільна, не визначена
6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження зав. вулиця Іллєвича О.Ю.
 «17» 06 2023 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор
 КНП «МОН №12» ХМР
 Казеба
 «28» 04 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Технологія медико-психологічного супроводу дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, що мають коморбідні психічні розлади».
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Гавенко Г.О., Верхошанова О.Г., 2023 рік.
3. Де і коли впроваджено: КНП «МОН №12» ХМР

Загальна кількість спостережень 20 років

4. Період впровадження з 02.23 - 04.23р.

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена


6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження Гришів О.В.

«28» 04 2023 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор
 КП «МОН №12 "ХМР"
 Каша
 «21» 06 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Вплив фізичного розвитку на формування репродуктивної функції організму дівчат».
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Гавенко Г.О., 2020 рік.
3. Де і коли впроваджено: КП «МОН №12 "ХМР"»

- Загальна кількість спостережень 45 днів
4. Період впровадження з 03.21 - 06.21 р.
 5. Оцінка ефективності впровадження
позитивна, задовільна, не визначена
 6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження Григор'єв О.В.

«21» 06 2021 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор
 КНП «МОП № 13» ХМР
 Сінчев С. П.
 «02» 06 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Технологія медико-психологічного супроводу дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, що мають коморбідні психічні розлади».**
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Гавенко Г.О., Верхошанова О.Г., 2023 рік.
3. Де і коли впроваджено: КНП «Місія рідня психічного № 13» Харківської міської ради
- Загальна кількість спостережень 36 днів
4. Період впровадження з 01.03.23р. - 02.06.23р.
5. Оцінка ефективності впровадження
позитивна, задовільна, не визначена
6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження зав.вирішено Буряк О.В.
 «02» 06 2023 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор
 КНП «МРОП №3 ХМР»
 Січев О.М.
 «07» 12 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Вплив фізичного розвитку на формування репродуктивної функції організму дівчат».**
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Гавенко Г.О., 2020 рік.
3. Де і коли впроваджено: КНП «Міська районна поліклініка №3 "Харківська міська рада"»
- Загальна кількість спостережень 27 робаб
4. Період впровадження з 01.09.21р. - 07.12.21р.
5. Оцінка ефективності впровадження
позитивна, задовільна, не визначена
6. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

зав. Буришова Буриш О.В.

«07» 12 2021 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Технологія медико-психологічного супроводу дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, що мають коморбідні психічні розлади».**
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Гавенко Г.О., Верхошанова О.Г., 2023 рік.
3. Де і коли впроваджено: КНП «МДП №15» ХМР

Загальна кількість спостережень 19 дівчат

4. Період впровадження з 01.06.2023 - 01.07.2023р.

5. Оцінка ефективності впровадження
позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження Мед. директор Наталія Віталівна
« 08 » 08 2023р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: **«Вплив фізичного розвитку на формування репродуктивної функції організму дівчат».**
2. Ким і коли запропоновано: Державною установою «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», автори: Диннік В.О., Гавенко Г.О., 2020 рік.
3. Де і коли впроваджено: КНП «МДП №15» КМР

Загальна кількість спостережень 23

4. Період впровадження з 06.12.2021 - 05.08.2022

5. Оцінка ефективності впровадження

позитивна, задовільна, не визначена

6. Зауваження та пропозиції: Немає

Відповідальний за впровадження

мед. директор Катерина Віталівна

«03» 08 2022 р.